FACULTE de MEDECINE de DIJON

Année 1983 - n° 104

Intérêt diagnostique dans les cancers digestifs d'un nouveau marqueur tumoral, l'antigène CA 19.9 (N-Le^{a}-6). Comparaison avec l'antigène carcinoembryonnaire.

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 15 décembre 1983

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

CRIMET-MONTANGE Dominique

née le 12 mai 1956

à Autun

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE de MEDECINE de DIJON

Année 1983 - n°

Intérêt diagnostique dans les cancers digestifs d'un nouveau marqueur tumoral, l'antigène CA 19.9 (N-Le^a-6). Comparaison avec l'antigène carcinoembryonnaire.

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 15 décembre 1983

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

CRIMET-MONTANGE Dominique

née le 12 mai 1956
à Autun

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.P. DIDIER, Doyen
M. R. PUTELAT, Assesseur
M. P. ZAHND, Assesseur
M. L. JEANNIN, Assesseur
M. M. DAVID, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

M. J. BALLIVET	M. F. DESTAING
M. F. BARON	Mlle G. PALLOT
M. F. CABANNE, Doyen honoraire	M. G. RUCART

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie	J.M. AUTISSIER
Anatomie Pathologique	R. MICHIELS
Biochimie	P. PADIEU
Cancérologie	
Clinique Chirurgicale	H. VIARD
Clinique Médicale	P. CORTET
Clinique Obstétricale et Gynécologique	J. JAHIER
Clinique Médicale Infantile	M. ALISON
Gastro-Entérologie	Cl. KLEPPING
Histologie et Embryologie	P. ZAHND
Immunologie	F. MARTIN
Médecine Légale	A. MARIN
Pathologie Chirurgicale	C. FERRY
Pathologie Médicale	R. PUTELAT
Physiologie	J. KLEPPING
Radiologie	J.P. MABILLE
Sémiologie Chirurgicale	P. AUPECLE
Sémiologie Médicale	J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale	B. CAILLARD
Biochimie	J. DEDREUX
Cancérologie	J. GUERRIN
Cardiologie et Maladies Vasculaires	P. LOUIS
Chirurgie Générale	S. BRIET - G. PIGANIOL
Médecine Interne (Gériatrie)	M. GAUDET
Neurochirurgie	A. THIERRY
Parasitologie	P. CAMERLYNCK
Pédiatrie	J.L. NIVELON
Pharmacologie Clinique	A. ESCOUSSE
Pneumologie	L. JEANNIN
Radiologie	M. WEILLER
Radiothérapie	J.C. HORIOT
Rhumatologie	J. STRAUSS
Rééducation Fonctionnelle	J.P. DIDIER

.../...

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	Melle E. JUSTRABO
Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale	M. WILKENING
Bactériologie, Virologie	A. KAZMIERCZAK
Biochimie	G. MACK
Biophysique	J.L. PELLETIER
Biostatistiques et Informatique Médicale	Mme L. DUSSERRE
Chirurgie Générale	J.P. FAVRE
Chirurgie Orthopédique	P. GRAMMONT
Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. DAVID
Dermatologie	D. LAMBERT
Endocrinologie et Maladies Métaboliques	J.M. BRUN
Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention	A. GISSELMANN
Gastro-Entérologie	J. FAIVRE
Gynécologie et Obstétrique	J.P. FELDMAN
Hématologie	J. BONHOMME
Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales	H. PORTIER
Néphrologie	G. RIFLE
	J.M. CHALOPIN
Neurologie	R. DUMAS
O. R. L.	P. ROMANET
Physiologie	M. FANTINO
Psychiatrie d'adultes	P. TRAPET
Radiologie	D. BINNERT
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	G. MALKA

AGREGE LIBRE

Ophtalmologie	P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de DIJON déclare
que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs,
et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

JURY de la THESE

Président	:	Professeur	F. MARTIN
Membres	:	Professeur	Cl. KLEPPING
		Professeur	L. JEANNIN
		Professeur Agrégé	J.P. FAVRE
Membre invité	:	Docteur	N.O. OLSSON

***

A Monsieur le Professeur F. MARTIN

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail.

Son enseignement nous a fait découvrir l'Immunologie,
et son aide nous a permis d'en débuter l'étude.

Il nous fait l'honneur de présider notre jury.

A Monsieur le Docteur N.O. OLSSON

Son aide et sa disponibilité nous ont été précieuses pour l'élaboration de ce travail.

Nous le remercions de l'accueil qu'il nous a toujours réservé.

Nous sommes heureuse qu'il participe à ce jury.

A Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING

A Monsieur le Professeur L. JEANNIN

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. FAVRE

Ils nous ont accueillie avec bienveillance dans leurs services.

Nous les remercions de l'attention qu'ils portent à notre étude.

Nous leur sommes reconnaissante de juger ce travail.

P L A N

	Pages
INTRODUCTION	1
A - L'ANTIGENE CA 19.9	3
I - ANTICORPS MONOCLONAL à SPECIFICITE DETERMINEE	3
II - HISTORIQUE des ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-CARCINOME COLO-RECTAL	4
III - L'ANTIGENE CA 19.9	5
1/ Définition - Propriétés immunologiques	5
2/ Propriétés physico-chimiques	5
3/ Spécificité	6
a/ tissulaire	6
b/ sérique	7
4/ Intérêt diagnostique	8
5/ Intérêt évolutif	9
B - L'ANTIGENE CARCINOEMBRYONNAIRE	10
I - HISTORIQUE	10
II - PROPRIETES	11
1/ Chimiques	11
2/ Physiques	11
3/ Physiologiques	11
4/ Immunologiques	12
III - SPECIFICITE	13
IV - INTERET	14
1/ Diagnostique	14
2/ Pronostique	15
3/ Evolutif	15

.../...

C - MATERIEL et METHODES 17

I - PATIENTS 17

1/ Sujets - Répartition 17

2/ Critères de sélection 19

3/ Analyse du dossier médical 19

4/ Données anatomo-pathologiques 20

II - PRELEVEMENTS 22

III - METHODE de DOSAGE 23

1/ Dosage du CA 19.9 23

2/ Dosage de l'ACE 23

3/ Dosage de l'αFP 26

IV - METHODES d'EXPLOITATION des RESULTATS 27

1/ Détermination de l'intérêt diagnostique de chaque antigène 27

2/ Comparaison de l'intérêt diagnostique du CA 19.9 et de l'ACE 27

D - RESULTATS 29

I - SUJETS NORMAUX 29

a/ Echantillon 29

b/ Détermination de la valeur moyenne 29

c/ Seuil de positivité 31

d/ Pourcentage de faux positifs 31

II - PATHOLOGIE COLIQUE 33

1/ Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE en fonction de la pathologie recto-colique présentée par le patient 33

2/ Données anatomopathologiques et cliniques 35

2.1/ Les polypes : tableau A 35
2.2/ Les colites : tableau B 35
2.3/ Les cancers colo-rectaux : tableau C 36

3/ Pourcentage de positivité des deux marqueurs tumoraux pour chaque pathologie 40

4/ Spécificité et sensibilité 41

.../...

III - PATHOLOGIE GASTRIQUE 42

1/ Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE en fonction de la pathologie gastrique présentée par le patient 42

2/ Données anatomopathologiques et cliniques 44

2.1/ Gastrites et ulcères gastriques : tableau D 44
2.2/ Cancers gastriques : tableau E 44

3/ Pourcentage de positivité des marqueurs tumoraux pour chaque pathologie 47

4/ Spécificité et sensibilité 48

IV - PATHOLOGIE PANCREATIQUE 49

1/ Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE en fonction de la pathologie pancréatique présentée par le patient 49

2/ Données anatomopathologiques et cliniques 51

2.1/ Pancréatites : tableau F 51
2.2/ Cancers du pancréas : tableau G 51

3/ Pourcentage de positivité des deux marqueurs tumoraux pour chaque pathologie 55

4/ Spécificité et sensibilité 56

V - PATHOLOGIE OESOPHAGIENNE 57

1/ Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE en fonction de la pathologie oesophagienne présentée par le patient 57

2/ Données anatomopathologiques et cliniques 57

2.1/ Oesophagites : tableau H 57
2.2/ Cancers de l'oesophage : tableau I 57

3/ Pourcentage de positivité des deux marqueurs tumoraux pour chaque pathologie 61

4/ Spécificité et sensibilité 61

VI - PATHOLOGIE HEPATIQUE et des VOIES BILIAIRES 62

1/ Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE en fonction de la pathologie hépatique ou des voies biliaires présentée par le patient 62

2/ Données anatomopathologiques et cliniques 64

2.1/ Cirrhoses : tableau J 64
2.2/ Hépatites : tableau K 64
2.3/ Cancers du foie et des voies biliaires : tableau L 65

3/ Pourcentage de positivité des deux marqueurs tumoraux pour chaque pathologie 69

.../...

4/ Spécificité et sensibilité des trois marqueurs tumoraux dans la pathologie hépatique seule 70

VII - PATHOLOGIE PULMONAIRE 71

1/ Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE en fonction de la pathologie pulmonaire présentée par le patient 71

2/ Données anatomopathologiques et cliniques 73

2.1/ Bronchites chroniques : tableau M 73
2.2/ Cancers pulmonaires : tableau N 73

3/ Pourcentage de positivité des deux marqueurs tumoraux pour chaque pathologie 76

4/ Spécificité et sensibilité 77

VIII - DONNEES POST-OPERATOIRES 78

IX - RESULTATS GLOBAUX 79

1/ Répartition des concentrations moyennes et de leurs écarts-types des populations de sujets normaux et des cas d'affections bénignes 79

2/ Schéma général des concentrations pathologiques pour le CA 19.9, et pour l'ACE, dans les affections bénignes et malignes envisagées 81

3/ Pourcentages de positivité, aux seuils de 30 u de CA 19.9 par ml et de 5 ng d'ACE par ml, pour les adéno-carcinomes en présence ou absence de métastase hépatique 83

4/ Tableau récapitulatif des pourcentages de positivité des deux marqueurs pour les différentes pathologies étudiées aux différents seuils utilisés 84

5/ Comparaison des spécificités et sensibilités du CA 19.9 et de l'ACE pour la pathologie digestive, en déterminant, pour chacun d'eux, ces valeurs aux seuils de positivité proposés 85

E - DISCUSSION 86

I - SEUILS de POSITIVITE 86

II - INTERET DIAGNOSTIQUE 88

1/ Les concentrations du CA 19.9 et de l'ACE sont-elles influencées par une affection gastro-intestinale bénigne ? 88

1.1/ Le CA 19.9 88
1.2/ Comparaison CA 19.9 / ACE 89

2/ Les concentrations de CA 19.9 et d'ACE sont-elles influencées par la pathologie pulmonaire ? 91

2.1/ Le CA 19.9 91
2.2/ Comparaison CA 19.9 / ACE 92

.../...

3/ Etude comparative de l'intérêt diagnostique du CA 19.9 et de l'ACE dans les cancers digestifs 93

3.1/ Carcinomes colo-rectaux 93

a/ Le CA 19.9 93
b/ Comparaison CA 19.9 / ACE 94

3.2/ Cancers gastriques 96

a/ Le CA 19.9 96
b/ Comparaison CA 19.9 / ACE 97

3.3/ Cancers pancréatiques 99

a/ Le CA 19.9 99
b/ Comparaison CA 19.9 / ACE 100

3.4/ Autres cancers digestifs (oesophage, foie et voies biliaires) 101

a/ Le CA 19.9 101
b/ Comparaison CA 19.9 / ACE 101

III - INTERET PRONOSTIQUE et SUIVI des CANCERS OPERES 104

1/ Intérêt pronostique 104

2/ Surveillance des cancers opérés 105

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXE

*
* *

I N T R O D U C T I O N

L'importance de la mortalité par cancers digestifs (oesophage, estomac, intestin grêle, colon, rectum) en France, 29 557 décès en 1978, selon les statistiques de l'INSERM (50), place ces tumeurs au premier rang de la mortalité par cancer devant les localisations pulmonaires (16 475 décès).

Leur traitement, essentiellement chirurgical, ne peut être efficace que si la tumeur n'est pas trop évoluée. Il est donc nécessaire d'assurer le diagnostic précoce de la tumeur primitive et, éventuellement, de la récidive après chirurgie.

L'identification d'un marqueur tumoral, spécifique et sensible, semble être une voie de recherche importante, car elle pourrait proposer un examen biologique de réalisation simple et peu aggressive dans le cadre d'un dépistage systématique de ces cancers.

Jusqu'ici, deux marqueurs tumoraux digestifs existaient : l'alpha-foeto-protéine (αFP) et l'antigène carcinoembryonnaire (ACE). L'αFP a une étroite spécificité pour les cancers primitifs du foie qui sont relativement rares. Quant à l'ACE, ses performances ne sont pas suffisantes pour assurer le diagnostic précoce des autres cancers digestifs (27).

Depuis peu, un nouvel antigène associé aux adénocarcinomes digestifs : le CA 19.9, identifié par un anticorps monoclonal de H. KOPROWSKI (62), est proposé à l'expérimentation clinique pour le dépistage de ces cancers.

Dans ce travail, nous avons tenté de répondre à la question suivante :

- la spécificité du CA 19.9 vis-à-vis des cancers digestifs, et sa sensibilité, sont-elles meilleures que celles de l'ACE, et sont-elles suffisantes pour assurer le dépistage de ces cancers ?

*
* *

A - L'ANTIGENE CA 19.9 ou N-Le^a-6.

I - RAPPELS sur les ANTICORPS MONOCLONAUX à SPECIFICITE DETERMINEE.

Le terme d'anticorps monoclonal est né lorsque deux techniques nouvelles -l'électrophorèse en 1939 et, surtout, l'immuno-électrophorèse en 1953 (32)- ont été employées pour la caractérisation des "protéines" du myélome plasmocytaire. L'on découvre que chaque myélome sécrète une seule immunoglobuline, en grande quantité : une immunoglobuline monoclonale.

En 1959, F.M. BURNET (11) émet l'idée de préparer sélectivement une immunoglobuline à partir d'un clone cellulaire.

Dès 1960, M. POTTER (104) parvient à induire des myélomes chez l'animal et montre qu'ils sécrètent bien, chacun, une immunoglobuline monoclonale en grande quantité.

Ce n'est que 10 ans plus tard (49 - 104) que l'on disposera de lignées permanentes de cellules myélomateuses. Mais, si ces cellules sécrètent bien une immunoglobuline monoclonale, sa spécificité est inconnue.

La découverte, en 1973 (18 - 109), qu'une cellule hybride possède les propriétés des deux cellules parentales fusionnées, donne l'idée à G. KOHLER et C. MILSTEIN (58), en 1975, de fusionner une cellule myélomateuse et un plasmocyte d'un animal préalablement immunisé contre un antigène déterminé. Parmi les nombreux hybrides obtenus, se trouve celui qui sécrète une immunoglobuline spécifique de l'antigène immunisant. La technique des hybridomes (59) permet donc de fabriquer en grande quantité et de façon permanente (95) un anticorps monoclonal, spécifique d'un antigène prédéterminé.

II - HISTORIQUE des ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-CARCINOMES COLO-RECTAUX.

C'est en 1978 (61 - 122) que H. KOPROWSKI et Z. STEPLEWSKI pensent pouvoir obtenir, avec la technique des hybridomes (59) des anticorps monoclonaux anti-tumoraux, afin de remplacer les antisérums conventionnels trop peu spécifiques.

Ils immunisent donc des souris contre les déterminants antigéniques de cellules tumorales humaines que A. LEIBOWITZ était parvenu à cultiver en lignées permanentes depuis 1976 (70). Les cellules spléniques des souris immunisées sont ensuite fusionnées avec des cellules myélomateuses. Certains des hybridomes (46) obtenus sécrètent des anticorps monoclonaux spécifiques des cellules tumorales utilisées.

Leur spécificité est affirmée après mise en évidence d'une liaison des anticorps à la surface des cellules tumorales issues, soit de cultures in vitro, soit de tumeurs humaines fraîchement réséquées (121).

La technique est ensuite utilisée en 1979 par M. HERLYN (46), puis H. KOPROWSKI (62) dans le domaine du carcinome colo-rectal. Ils obtiennent 17 anticorps monoclonaux tumoraux spécifiques de lignées de carcinomes colo-rectaux humains (70).

Très vite, des propriétés d'intérêt clinique sont découvertes à certains des antigènes tumoraux dépistés par les anticorps monoclonaux obtenus.

Il s'agit :

- des propriétés cytotoxiques (45) de l'antigène dépisté par l'anticorps 10083 17 1 A et donc de ses possibilités thérapeutiques (110 - 111 - 112) ;

- de la sécrétion, dans le milieu de culture (123 - 14) in vitro, ou dans le sérum de malades (63), de l'antigène dépisté par les anticorps 1116 NS 19 et 1116 NS 52 a et donc de ses possibilités diagnostiques (124) par le biais du dosage sérique de l'antigène.

III - L'ANTIGENE CA 19.9 ou N-Le^a-6.

1/ Définition et propriétés immunologiques.

C'est l'antigène auquel se lie sélectivement l'anticorps monoclonal NS 1116 19.9.

Cet anticorps est sécrété par un hybridome (62) issu de la fusion d'une cellule splénique de Souris BALB/c immunisée contre des cellules de carcinome colo-rectal humain (70) et du variant non sécrétant, 653, d'une cellule du myélome P3 x 63 Ag 8 de la Souris (55).

C'est un antigène localisé à la surface des cellules tumorales (62 - 122), qui est sécrété dans le milieu de culture (123) ou le sérum (63) des malades atteints de cancers colo-rectaux avancés.

Il se classe parmi les immunoglobulines G1 (62), ne présente pas de propriétés cytotoxiques (62 - 46), et n'a aucune identité avec l'antigène carcinoembryonnaire (62).

2/ Propriétés physico-chimiques.

C'est un antigène monomoléculaire dont le poids est de 36 000 daltons (62 - 68).

Sa demi-vie n'a pas pu être déterminée (112).

L'analyse chimique a été réalisée par J.L. MAGNANI, de 1981 à 1982, à l'aide de nombreuses techniques (84 - 131 - 127 - 61 - 8 - 139).

C'est un glycolipide acide, plus précisément un monosialoganglioside, original, migrant en électrophorèse entre les fractions standards GM1 et GD1 (84 - 83 - 85).

La partie glucidique a été précisée. Il s'agit d'un haptène de l'antigène Le^a du groupe sanguin humain de LEWIS (43), c'est-à-dire un dérivé sialyl du Lacto N fucopentose II dont la structure chimique est :

Neu N AC α2→3 Gal β1→3 Glc N Ac (4←1αFuc) β1→3 Gal 1 β1→4 Glc

où :

Neu N AC	=	acide N-acétyl-neuraminique
Gal	=	galactose
Glc	=	glucose
Fuc	=	fucose
Glc N Ac	=	acide N-acétyl-glucosamine.

Depuis cette découverte, et conformément aux abréviations recommandées pour les glycolipides (51), le CA 19.9 porte le nom de N-Le^a-6 (44).

3/ Spécificité.

a/ Au niveau tissulaire et cellulaire.

L'antigène CA 19.9 n'a été retrouvé en 1979 (62) qu'au niveau des lignées de cellules de carcinomes colo-rectaux humains, à l'exclusion de toute autre lignée tumorale : carcinomes pulmonaires ou mammaires, mélanomes, astrocytomes, sarcomes, fibroblastes foetaux ou adultes.

Depuis, il a été localisé au niveau de nombreux tissus humains :

- méconium (54) ;
- intestin foetal, entre la 14ème et la 17ème semaine (2) ;

- tissus tumoraux, digestifs (2) : colon, rectum, estomac, pancréas, foie, voie biliaire ;

- tissus non tumoraux, digestifs (2) : pancréas, glandes gastriques, foie, vésicule inflammatoire, polypes tubulaires ou villeux ;

- tissus non tumoraux, non digestifs (2) : canaux galactophores, glandes bronchiques et salivaires, prostate ;

- tissus tumoraux, non digestifs (2) : poumon, sauf si le type cellulaire est indifférencié, sein, thyroïde, ovaire, vessie, prostate, mésothéliome.

Il n'a pas été mis en évidence au niveau des autres tissus étudiés (2), notamment au niveau des diverticules, de l'oesophage sain ou tumoral, de l'intestin grêle.

b/ Au niveau sérique (2 - 111 - 63 - 64).

L'antigène est présent dans le sérum des malades moins souvent qu'au niveau de leurs tumeurs (2).

Mais, là encore, la spécificité de l'antigène n'est pas totale vis-à-vis des cancers digestifs. Des concentrations d'antigène, jugées positives, ont été rencontrées chez des sujets porteurs de :

. gastrite ou ulcère gastrique (111),

. hépatite chronique active (111),

. colite (20).

La concentration antigénique ne serait pas plus élevée chez les sujets sains fumeurs, que chez les non fumeurs (63).

4/ Intérêt diagnostique pratique.

Il est lié essentiellement au dosage sérique du CA 19.9 chez les sujets suspects de cancers de l'appareil digestif.

Les études cliniques récentes (20) en précisent les limites, dans le tableau suivant :

	Nombre de cas	Pourcentage de positivité à la concentration de 37 u/ml
Cancers du pancréas	80	79 %
Cancers colo-rectaux localisés	25	8 %
Cancers colo-rectaux avancés	164	46 %
Cancers gastriques	24	50 %
Pancréatites	21	0 %
Colites	56	2 %
Polypes	27	0 %
Autres maladies bénignes	219	2 %

Elles concluent à l'intérêt diagnostique du CA 19.9 dans la pathologie tumorale pancréatique, en raison de la bonne spécificité du dosage : 0 % de pancréatites sont positives, et de la sensibilité chiffrée à 79 %.

L'intérêt diagnostique dans la pathologie tumorale colique et gastrique semble bien plus limité.

5/ Intérêt du CA 19.9 dans le suivi des cancers opérés.

Nous ne disposons actuellement que d'une étude (111) portant sur 85 cas de cancers colo-rectaux opérés.

Elle révèle que :

- l'absence de chute de la concentration sérique de CA 19.9 en post-opératoire, expose à une récidive rapide du processus tumoral. Ce serait l'indication d'une thérapeutique complémentaire.

- la remontée, après normalisation, de la concentration en CA 19.9 en post-opératoire annonce une récidive, 2 à 18 mois avant le dépistage clinique.

*
* *

B - L'ANTIGENE CARCINOEMBRYONNAIRE.

I - HISTORIQUE.

L'antigène carcinoembryonnaire a été découvert en 1965 par P. GOLD et S.O. FREEDMAN (35 - 36) au niveau des tumeurs malignes gastrointestinales. Considéré tout d'abord comme un antigène tumoral spécifique, son intérêt clinique est accru en 1969 (130) lorsqu'il est mis en évidence dans le sérum des malades et qu'une méthode de dosage sérique est décrite.

Malheureusement, dès 1970 (89), le manque de spécificité de l'antigène est établi au niveau tissulaire, puis en 1971 (99 - 74) au niveau sérique.

Pourtant, l'association de concentrations sériques importantes et de tumeurs malignes fait de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) un marqueur tumoral utilisable en clinique. Depuis 1974 (80 - 142), le dosage de l'ACE est inclus dans le bilan de surveillance du traitement de certains cancers (135 - 42 - 126 - 92 - 96 - 77 - 120). Un gain réel d'efficacité est décrit par de nombreux auteurs dans le suivi des cancers colo-rectaux opérés (138 - 97 - 117 - 88 - 119).

II - PROPRIETES.

1/ Propriétés chimiques.

L'ACE est un ensemble de glycoprotéines acides (65) de structures proches. Le caractère hétérogène des différentes solutions d'ACE purifié est bien établi chimiquement (27 - 31 - 129).

La partie protéique est formée d'une seule chaîne polypeptidique et comporte surtout les acides aminés suivants : acide aspartique ou asparagine, acide glutamique ou glutamine, thréonine et sérine. Le glucide principal est le N-acétyl glucosamine.

2/ Propriétés physiques.

Le poids moléculaire est approximativement de 180 000 daltons.

La partie protéique constitue 35 % de ce poids et la partie glucidique les 65 % restants.

La migration de l'ACE, en électrophorèse, s'effectue avec les β-globulines.

3/ Propriétés physiologiques.

L'antigène est retrouvé au niveau des cellules, du sérum et de nombreux produits biologiques tels que l'urine, les fèces, le suc pancréatique, la salive, le collostrum et le méconium.

Au niveau des cellules cancéreuses gastro-intestinales, il a été mis en évidence dans le glycocalyx (31 - 37).

Il serait synthétisé par les cellules et non absorbé par celles-ci ; c'est essentiellement le foie qui en effectuerait le catabolisme (72 - 10 - 73).

4/ Propriétés immunologiques.

L'induction ou non d'une réponse immunitaire de l'organisme par l'ACE reste un sujet de controverse. Si GOLD (38) conclut à l'absence de réponse, certains auteurs ont pu mettre en évidence des anticorps anti-ACE (53).

III - SPECIFICITE.

Il est maintenant bien établi que l'ACE n'est spécifique ni des affections cancéreuses, ni des affections digestives, au niveau tissulaire comme au niveau sérique.

En effet, depuis 1970, l'ACE a été localisé dans des tissus :

. digestifs sains ou inflammatoires (12 - 56 - 66) ;

. non digestifs sains ou inflammatoires (75 - 113), notamment : sein, myocarde, ovaire, poumon, utérus ;

. non digestifs cancéreux (56 - 105), notamment : poumon, sein, utérus, ovaire et vessie.

Au niveau sérique, il a été retrouvé chez les sujets sains, en faible quantité (74) ; chez la femme enceinte (87) ; chez les fumeurs (125 - 94) et les alcooliques (91 - 100), ainsi qu'au cours de nombreuses affections bénignes ou malignes, digestives ou non.

Notamment dans la cirrhose éthylique, l'obstruction biliaire, la cholécystite lithiasique, la pancréatite éthylique, le polype bénin, la colite, la diverticulite, l'ulcère, l'oesophagite (99 - 78 - 21 - 141 - 73).

Mais aussi dans l'insuffisance rénale, la bronchite chronique, la tuberculose pulmonaire, l'adénome prostatique, le diabète (74 - 99).

Enfin, à des concentrations plus élevées, au cours des cancers digestifs, quelle qu'en soit la localisation (74 - 99 - 130), ainsi qu'au cours d'autres cancers tels que ceux du poumon, du sein, de l'ovaire, de l'endomètre, de la prostate, de la vessie, du rein, de la thyroïde (74 - 107).

IV - INTERET du DOSAGE SERIQUE.

1/ Intérêt diagnostique.

Même si les concentrations observées au cours des affections bénignes sont habituellement moins élevées que celles obtenues dans les cancers (73 - 90 - 4), l'intérêt diagnostique du dosage est limité par le manque de spécificité de la molécule.

Certaines constatations relatives à la sensibilité du test, c'est-à-dire au pourcentage de faux négatifs, limitent aussi l'utilisation diagnostique. Ce sont :

- l'influence du type histologique de la tumeur sur la concentration. De nombreux auteurs (22 - 40 - 87 - 17) signalent des concentrations normales en cas de cancers peu différenciés ou indifférenciés ;

- les pourcentages de positivité de plus en plus bas, observés avec l'utilisation de techniques de dosages plus récentes. Ceci est bien illustré par l'évolution du pourcentage de positivité relatif aux cancers colo-rectaux : si les études de 1976 (80 - 142) le fixent à 70 %, en 1982 (115 - 77) elles l'évaluent à 40 ou 50 % ;

- l'influence du degré d'extension avec, en cas de cancer localisé, une concentration en ACE rarement élevée. C'est ainsi que dans les cancers colo-rectaux (115 - 77 - 13 - 118), les pourcentages de positivité sont estimés à 15 à 20 % dans les stades A, 30 à 50 % dans les stades B ou C, et 60 à 90 % dans les stades D.

De plus, si les concentrations en ACE des cancers avec métastases hépatiques sont assez élevées pour ne pas faire discuter une étiologie bénigne (101 - 19 - 79 - 52), les concentrations observées dans les stades localisés,

souvent trop peu élevées, font discuter une affection bénigne.

2/ Intérêt pronostique.

Si l'existence d'une corrélation entre la masse tumorale et la concentration d'ACE reste toujours contestée (48 - 33 - 15 - 9 - 137), la valeur pronostique de la concentration pré-opératoire est maintenant reconnue (39 - 28 - 136), quelle que soit la localisation du cancer. Pour les cancers colorectaux, la concentration serait même un facteur pronostique à part entière, indépendant du degré d'extension tumoral en particulier (118).

L'évolution de la concentration en tout début de traitement anticancéreux, qu'il soit chirurgical (23 - 48), chimio- ou radiothérapique (136), paraît être également un facteur pronostique pour les localisations colorectales et gastriques. L'évolution serait favorable en cas de diminution rapide de la concentration, défavorable dans le cas contraire. Dans les localisations cancéreuses au poumon et au pancréas, ces résultats restent contestés (17 - 3).

3/ Intérêt dans la surveillance du cancer.

C'est dans la surveillance post-opératoire des cancers colo-rectaux que l'intérêt du dosage de l'ACE a surtout été étudié. Des résultats intéressants, rarement contestés (98) ont permis d'établir un protocole de surveillance qui varie peu d'une équipe à l'autre (140 - 81 - 77). Un tel protocole a été proposé au C.H.U. de DIJON en 1978 (103).

Dès 1974, les études réalisées permettent de penser que ce mode de surveillance assure le dépistage des récidives locales ou de l'extension métastatique (71 - 7 - 82 - 116 - 117). L'élévation significative de la concentration d'ACE précéderait même de 2 à 18 mois (106) le diagnostic positif réalisé par les techniques habituelles.

L'idée de réintervenir en se fiant à la concentration d'ACE avant tout signe clinique de récidive est émise en 1976 (47 - 81), et pratiquée dès 1977 (88 - 97 - 138 - 28 - 117 - 119).

Les résultats de cette chirurgie sont encourageants, les équipes constatant un faible pourcentage de faux positifs et la résection possible de la tumeur dans 25 à 75 % des cas.

La surveillance des cancers colo-rectaux traités par chimiothérapie (92 - 114) ou radiothérapie (126), a aussi été effectuée par quelques équipes avec des résultats similaires.

Quant aux autres cancers, des travaux trop peu nombreux ne permettent pas de conclure. Toutefois, si des résultats intéressants ont été notés pour les cancers du sein (102) et de l'utérus (135), l'évolution sous traitement des cancers du pancréas (3) ou de l'oesophage (34) semble mal corrélée avec la concentration d'ACE.

*
* *

C - MATERIEL et METHODES.

I - PATIENTS.

1/ Répartition des sujets prélevés.

Notre étude a été réalisée de novembre 1982 à août 1983, dans les services suivants du C.H.U. de DIJON :

- Hépato-gastro-entérologie	Pr C. KLEPPING
- Pneumologie	Pr L. JEANNIN
- Médecine Interne	Pr F. MARTIN
- Clinique Chirurgicale	Pr H. VIARD
- Centre de Transfusion Sanguine	Dr P. CHATELAIN

Nous avons obtenu 125 prélèvements sanguins utilisables, chez 122 sujets regroupés comme suit :

1er groupe :

20 donneurs de sang, qui constitueront notre groupe de sujets sains de référence.

2ème groupe :

48 patients présentant une affection digestive bénigne, dont :

. 11 cas de polypes colo-rectaux ;

. 7 cas de colites en poussée, recto-colites ulcéro-hémorragiques ou maladies de Crohn exclusivement ;

. 10 cas de cirrhoses éthyliques et 1 cas de cirrhose biliaire primitive, en période de décompensation ;

. 6 cas d'hépatites en phases aiguës ;

. 5 cas de gastrites ;

. 5 cas d'oesophagites ;

. 4 cas de pancréatites aiguës, ou chroniques en poussée.

3ème groupe :

38 patients atteints d'un cancer digestif, dont :

. 12 cancers colo-rectaux,

. 11 cancers gastriques,

. 7 cancers pancréatiques,

. 4 cancers primitifs du foie,

. 3 cancers de l'oesophage,

. 1 cancer des voies biliaires.

4ème groupe :

10 patients présentant un cancer broncho-pulmonaire;

5ème groupe :

6 patients présentant une bronchite chronique en phase de surinfection ou de décompensation respiratoire.

2/ Critères de sélection.

Ces cas ont été retenus après étude du dossier médical, afin de satisfaire aux critères de sélection suivants :

- pour les affections bénignes :

  . ne pas avoir d'antécédents cancéreux ;

  . ne pas avoir d'autres maladies associées au moment du prélèvement ;

- pour les affections cancéreuses :

  . n'avoir jamais été traité pour le cancer ;

  . ne présenter, au moment du prélèvement, aucune des maladies bénignes étudiées ;

  . n'être atteint que d'un seul cancer.

3/ Analyse du dossier médical.

Son étude a permis de rassembler, dans chaque cas, les renseignements suivants :

- identité et numéro de dossier du patient (en annexe) ;

- âge et sexe ;

- importance de l'intoxication éthylique, notée :

  ⊖ si elle est inférieure à 1 litre de vin par jour ou à son équivalent alcoolique ;

⊕ si elle est supérieure à 1 litre par jour ;

- intoxication tabagique, en paquets/année (PA), pour les affections pulmonaires.

  Pour les autres pathologies, ce renseignement n'a pas pu être obtenu ;

- anatomo-pathologie des lésions observées ;

- données des examens complémentaires dans le bilan des cancers, et comptes rendus opératoires.

4/ Données anatomo-pathologiques.

Tous les examens histologiques des biopsies et des pièces opératoires ont été effectués au laboratoire d'Anatomo-Pathologie du C.H.U. de DIJON (Pr MICHIELS).

A chaque fois que cela a été possible, nous avons précisé le degré d'extension des tumeurs cancéreuses, en utilisant les deux classifications suivantes :

a/ classification de Dukes (25 - 26) pour les cancers colo-rectaux, qui définit 3 stades :

Stade A :

tumeur limitée à la paroi intestinale ;

Stade B :

tumeur étendue aux tissus péri-intestinaux, après avoir envahi la séreuse ;

Stade C :

tumeur ayant envahi les ganglions lymphatiques péri-intestinaux ou mésentériques.

Un **stade D** y a été ajouté, correspondant à la présence de métastases viscérales.

b/ classification TNM (132 - 133 - 134), pour les autres cancers.
Quatre stades sont définis :

Stade I	:	T1 à 3	N0	M0
Stade II	:	T4	N0	M0
		et T1 à 3	N1	M0
Stade III	:	T1 à 4	N2	M0
Stade IV	:	T1 à 4	N0 à 2	M1

où

T désigne la tumeur, le chiffre 1 à 4 précise le volume tumoral pour un organe plein ou le degré d'atteinte en profondeur pour un organe creux ;

N désigne l'atteinte ganglionnaire, le chiffre 1 à 3 précise la colonisation proximale ou plus ou moins distale des chaînes ganglionnaires ;

M désigne la métastase viscérale, le chiffre 0 ou 1 signale son absence ou sa présence.

II - PRELEVEMENTS.

Dans les services d'hospitalisation, 10 ml de sang veineux ont été prélevés sur tube sec chez le patient à jeun.

Après centrifugation, le sérum a été réparti en aliquotes de 1 ml et congelé à - 80 °C dans les 24 heures.

Les dosages n'ont été effectués, au Laboratoire d'Immunologie (Pr F. MARTIN), sous la responsabilité du Dr OLSSON, qu'en fin d'étude, après sélection des cas retenus selon les critères précédemment exposés.

Remarque :

Les cas de cancers opérés ont fait l'objet d'un second prélèvement post-opératoire entre le 10ème et le 15ème jour avant la sortie du service de chirurgie. Aucun autre prélèvement post-opératoire n'a pu être obtenu.

III - METHODES de DOSAGE.

1/ Dosage du CA 19.9.

Une trousse de dosage du CA 19.9 est commercialisée aux U.S.A. depuis 1982 par le Laboratoire CENTOCOR. Elle est distribuée en France pour la recherche par l'Office des rayonnements ionisants (Commissariat à l'Energie Atomique).

Une méthode radio-immunométrique, dite "sandwich", sur phase solide, est employée. Elle permet de travailler sans extraction préalable.

Les cinq solutions standards d'antigène, aux concentrations de 5,8 - 15 - 30 - 60 et 120 unités/ml, et les échantillons de sérum, sont dosés, en double, selon le schéma suivant :

1. Incubation de 3 h à 37 °C d'une bille (144) recouverte d'anticorps monoclonal de Souris anti CA 19.9 (20 - 29), et de 0,1 ml d'échantillon standard ou sérique ;

2. Lavage des billes à l'eau déionisée ;

3. Incubation de 3 h à température ambiante de la bille et de 0,2 ml d'une solution d'anticorps anti CA 19.9 marqué à l'iode^{125} (5) ;

4. Second lavage ;

5. Comptage de la radioactivité liée aux billes à l'aide d'un compteur γ.

RESULTATS.

- L'unité utilisée est arbitraire (20) ; elle correspond à environ 0,8 ng d'antigène CA 19.9 purifié.

- Au-delà d'une concentration antigénique de 120 u/ml, la dilution préalable du sérum est nécessaire.

- Le seuil de sensibilité de la méthode est de 1,4 u/ml.

- Le coefficient de variation entre deux dosages sur le même échantillon, dans une même série, est normalement inférieur à 15 %.

LIMITE SUPERIEURE des VALEURS NORMALES (20)

Elle a été établie sur 1 020 dosages effectués chez des donneurs de sang :

- Concentration moyenne : 8,4 u/ml,
- Ecart-type : 7,4 u/ml.

0,5 % des sujets ont un taux sérique supérieur à 37 u/ml.

L'âge et le sexe du sujet n'influencent que peu la concentration moyenne observée.

Remarque :

La quantité de réactifs dont nous disposions ne nous a pas permis d'effectuer les dilutions nécessaires à la détermination des valeurs exactes supérieures à 120 u/ml.

2/ Dosage de l'ACE.

Nous avons utilisé la méthode commercialisée par le Laboratoire Abbott, utilisée en routine au Laboratoire d'Immunologie.

C'est une technique immuno-enzymatique "sandwich" nécessitant une extraction préalable de l'ACE par la chaleur.

Les 5 solutions standards d'ACE (origine non précisée), aux concentrations respectives de 0 - 1,5 - 3 - 10 et 20 ng/ml, et les extraits sériques centrifugés, sont dosés, en double, selon le schéma suivant :

1. Incubation, 2 h à 45 °C, d'une bille sur laquelle est fixé l'anticorps anti ACE (de Cobaye) avec l'échantillon ;

2. Lavage de la bille ;

3. Seconde incubation, 2 h à 45 °C, de la bille et d'une solution d'anticorps anti ACE de Chèvre conjugué à une enzyme (la péroxydase) ;

4. Lavage de la bille ;

5. A température ambiante, pendant 30 min, mise en contact de la bille et d'un mélange de substrat de l'enzyme et de chromogène ;

6. Après arrêt de la réaction enzymatique, mesure de l'absorbance de la solution colorée obtenue, à l'aide d'un spectrophotomètre.

RESULTATS.

Au-delà d'une concentration en antigène de 50 ng/ml, une dilution préalable des extraits sériques est à pratiquer.

La sensibilité du dosage est de 0,5 ng d'ACE/ml.

Le coefficient de variation entre deux dosages sur le même échantillon, dans une même série, est normalement inférieur à 10 %.

LIMITE SUPERIEURE des VALEURS NORMALES.

Elle a été établie chez 1 020 sujets normaux, fumeurs ou non.

- 88 % des sujets ont une concentration inférieure à 2,5 ng/ml ;
- 98 % ont une concentration inférieure à 5 ng/ml.

3/ Dosage de l'αFP.

Il a été réalisé par la technique immuno-enzymatique de R. MAIOLINI et R. MASSEYEFF (86), qui admet comme seuil de positivité la concentration de 15 ng/ml.

IV - MODE d'EXPLOITATION des RESULTATS.

1/ Détermination de l'intérêt diagnostique de chaque antigène.

Nous avons calculé les pourcentages de positivité des sujets sains, atteints des affections bénignes ou des cancers envisagés.

Pour chaque organe étudié, nous avons comparé, à l'aide du test statistique de X^2, les pourcentages de positivité des populations suivantes :

- normales et atteintes d'affections bénignes,
- normales et atteintes de cancers,
- atteintes d'affections bénignes et de cancers.

Le test n'a été réalisé que lorsque l'effectif de la population était suffisant, au moins égal à 7.

La différence entre les pourcentages de positivité est dite (1) :

. non significative (n.s.) quand le X^2 calculé est inférieur au X^2 à 0,05 de la table ;

. significative, à 5 %, (s), quand le X^2 calculé est supérieur au X^2 à 0,05 ;

. très significative, à 1 %, (t.s.), quand le X^2 calculé est supérieur au X^2 à 0,01.

2/ Comparaison de l'intérêt diagnostique du CA 19.9 et de l'ACE.

Nous avons établi, pour chaque organe, un tableau précisant la sensibilité et la spécificité vis-à-vis de la pathologie cancéreuse (67) de chacun des tests biologiques suivants :

- le dosage sérique du CA 19.9,
- le dosage sérique de l'ACE,
- les dosages sériques du CA 19.9 et de l'ACE.

La spécificité d'un test biologique est le rapport du nombre de sujets indemnes de la maladie chez qui le test est négatif, au nombre total de sujets indemnes. Egale à 1, le test biologique est toujours négatif lorsque la maladie est absente.

La sensibilité d'un test biologique est le rapport du nombre de sujets malades pour lesquels le test est positif, au nombre total de sujets malades. Egale à 1, le test biologique est toujours positif lorsque la maladie est présente.

Par extension, nous définissons la spécificité globale des deux antigènes par le rapport du nombre de sujets indemnes de la maladie chez qui les deux tests sont négatifs, au nombre de sujets indemnes.

La sensibilité globale est le rapport du nombre de sujets malades pour lesquels au moins l'un des deux tests est positif, au nombre de sujets malades.

*
* *

D - RESULTATS.

I - SUJETS NORMAUX.

a/ Echantillon.

Notre échantillon est constitué de vingt donneurs de sang, 20 % de femmes et 80 % d'hommes, âgés de 25 à 60 ans. La moyenne d'âge est de 43 ans. L'intoxication éthylo-tabagique des sujets n'a pas pu être précisée. Les concentrations sériques de CA 19.9 et d'ACE en fonction de l'âge du sujet sont présentées dans la figure 1.

b/ Détermination de la valeur moyenne.

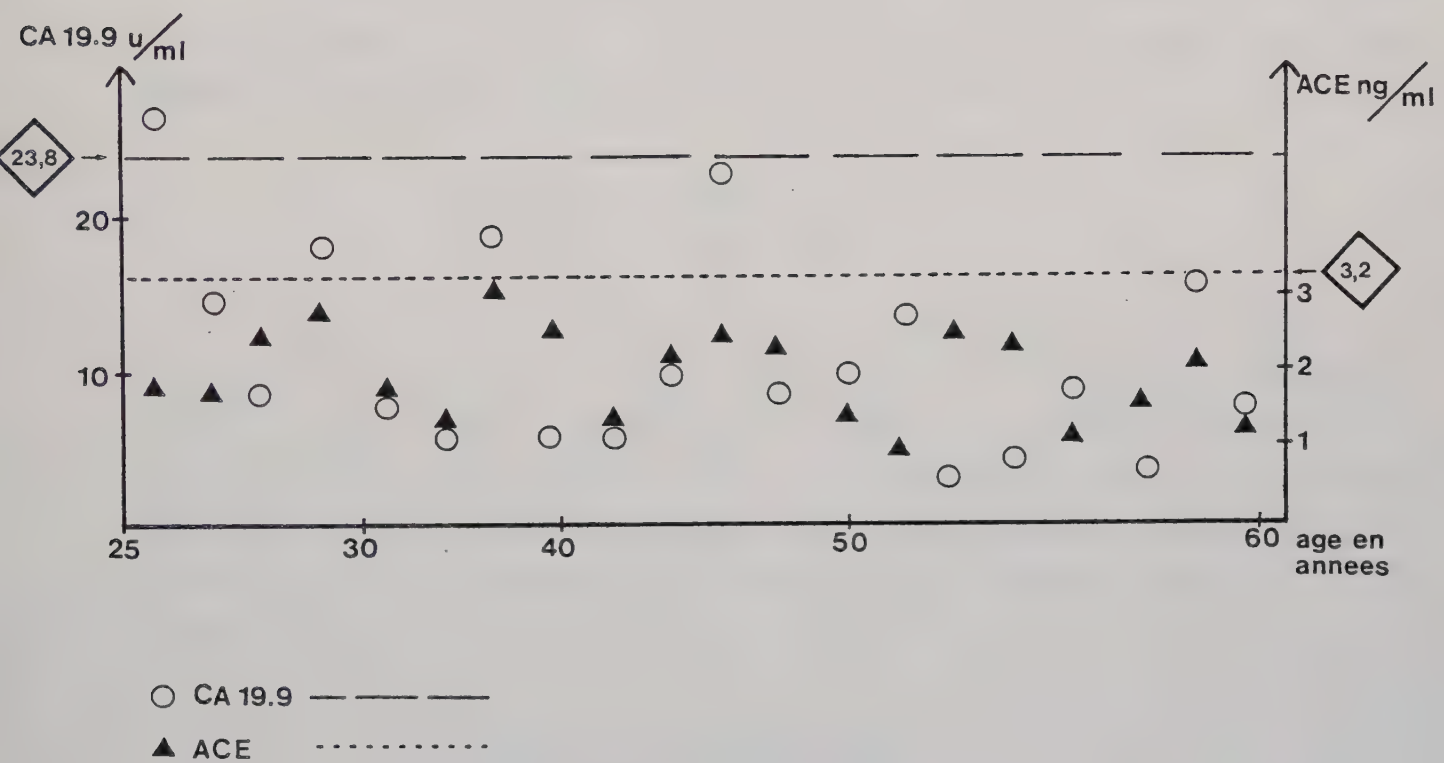
Le tableau 1 précise, pour le CA 19.9 et l'ACE, la concentration moyenne et l'écart-type de la population totale et des sujets regroupés en trois tranches d'âge.

Tableau 1

Tranche d'âge	Effectifs	$m + \sigma$ en u/ml CA 19.9	$m + \sigma$ en ng/ml ACE
25 à 60 ans	20	10,8 ± 6,5	1,9 ± 0,6
25 à 40 ans	7	14,1 ± 6,8	2,1 ± 0,6
41 à 50 ans	6	10,5 ± 6,3	2,0 ± 0,5
51 à 60 ans	7	7,8 ± 4,6	1,7 ± 0,6

Figure 1

Concentration du CA 19.9 et de l'ACE
des sujets sains



Le test statistique "t" de Student (1) a été utilisé afin de préciser si la différence de concentration observée dans les trois tranches d'âge est significative :

25 à 40 ans / 41 à 50 ans → n.s.

41 à 50 ans / 51 à 60 ans → n.s.

25 à 40 ans / 51 à 60 ans → n.s.

c/ Seuil de positivité.

Si l'on admet que les deux populations de résultats ont une répartition gaussienne, le seuil de positivité de ces deux dosages peut être déterminé en additionnant deux écarts-types à la moyenne, soit :

23,8 u/ml pour le CA 19,9
3,2 ng/ml pour l' ACE.

Pour le CA 19.9, ce seuil diffère peu de la valeur de 23,2 u/ml correspondant à la somme de la moyenne et de deux fois l'écart-type des concentrations obtenues dans la population de référence du fabricant américain. Un test statistique "de conformité" (1) d'un échantillon à une population de référence, nous a permis de vérifier que notre groupe de vingt sujets ne diffère pas significativement de la population de référence comportant 1 020 sujets normaux.

d/ Pourcentages de faux positif.

Le risque théorique d'obtenir, chez un sujet sain, une concentration supérieure au seuil fixé est de 4,6 %, d'après la courbe de Gauss (1).

Pour le CA 19.9, le schéma de répartition des concentrations obtenues chez les sujets normaux (20) permet de fixer le pourcentage de positivité au seuil de 24 u/ml à 4 %.

Remarquons que J.F. CHATAL (16) a obtenu des résultats très voisins puisque, sur 101 sujets normaux, 95 % avaient une concentration en CA 19.9 inférieure à 25 u/ml.

Pour l'ACE, le fabricant précise les pourcentages de faux positifs aux seuils suivants :

2,5 ng/ml : 12 %
5 ng/ml : 2 %.

Notre échantillon a un pourcentage de faux positifs nul au seuil de 3,2 ng/ml.

Un risque théorique de faux positifs à 5 % environ est compatible avec le seuil que nous proposons.

II - PATHOLOGIE COLIQUE.

1/ Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE, en fonction de la pathologie recto-colique présentée par le patient.

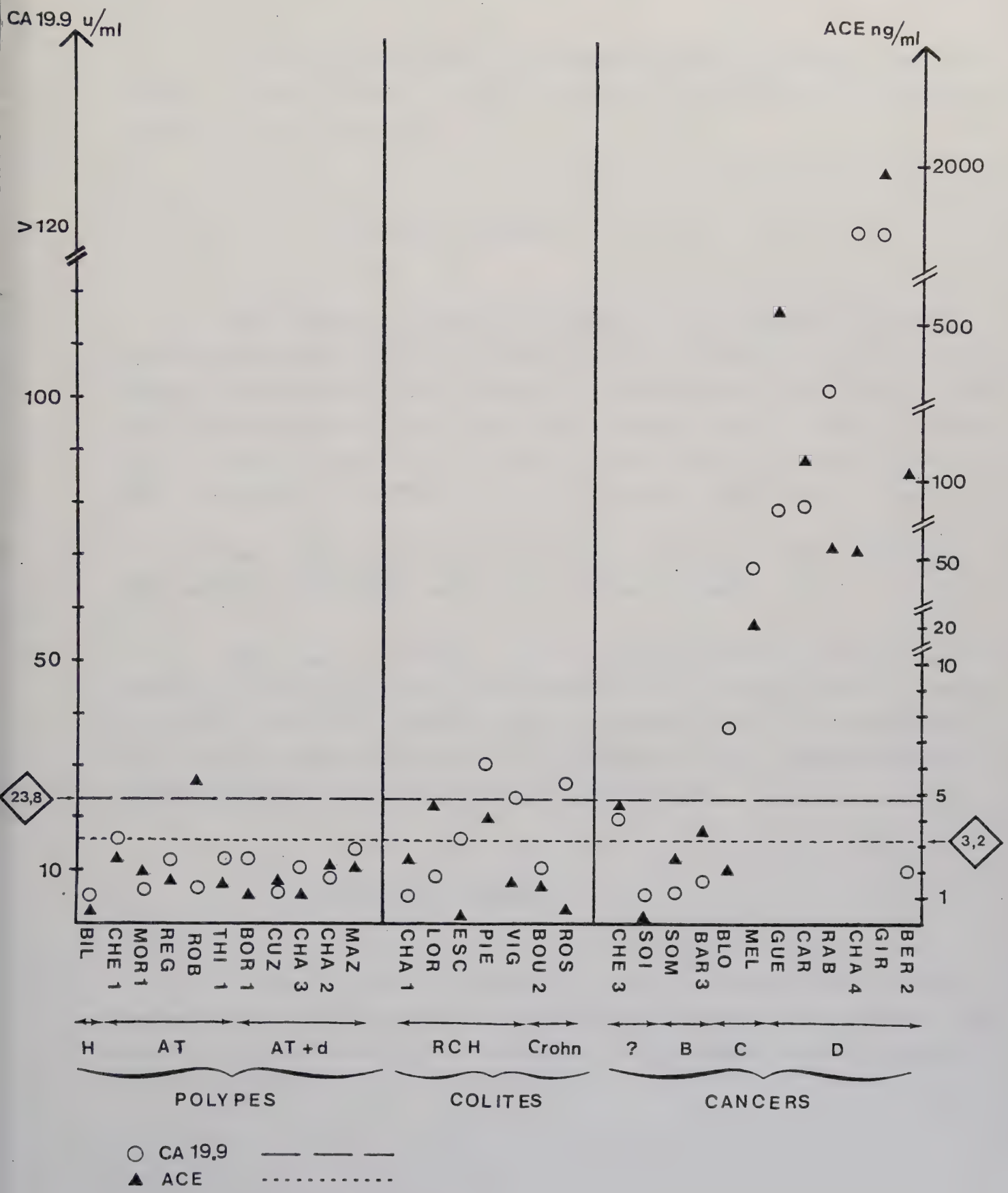
Les résultats sont rassemblés sur la figure 2. Ils concernent :

- les polypes classés suivant le potentiel de transformation maligne :
  - . polypes hyperplasiques ;
  - . adénomes tubuleux ou tubulo-villeux sans signe de dysplasie ;
  - . adénomes tubuleux ou tubulo-villeux avec signe de dysplasie.
- les recto-colites ulcéro-hémorragiques et les maladies de Crohn ;
- les cancers colo-rectaux classés selon le degré d'extension : stade A, B, C ou D.

Il apparaît clairement sur cette figure que la pathologie colique bénigne est associée à des concentrations normales ou peu élevées de CA 19.9 comme d'ACE, alors que ces deux marqueurs sont, le plus souvent, franchement augmentés dans les cas de cancer.

Figure 2

Concentrations du CA 19.9 et de l'ACE
dans les cas de pathologies recto-coliques



2/ Données anatomopathologiques et cliniques.

Elles sont rassemblées sur un même tableau pour chaque type d'affection. Sur ces tableaux, les cas sont répertoriés en fonction des concentrations sériques du CA 19.9.

2.1/ Polypes : tableau A.

Etant donné nos critères de sélection -voir Matériel et Méthodes-, les seuls antécédents à signaler sont l'ablation antérieure de polypes ou la présence d'affections coliques bénignes : diverticulose, colite commune. Toutefois, une exception n'a pas été exclue de cette étude. Il s'agit du cas de CHA... 2, patient opéré dix ans plus tôt d'un cancer du rectum et qui, en 1983, ne présente ni récidive locale, ni métastase hépatique ou pulmonaire.

Remarquons que les prélèvements sanguins ont été effectués le plus souvent 12 à 24 heures après l'ablation des polypes.

Chez ces 11 patients, les deux marqueurs tumoraux sont toujours négatifs, à l'exception d'une concentration en ACE légèrement élevée. L'examen du tableau A ne fait apparaître aucune corrélation entre la concentration du CA 19.9 et les données anatomo-cliniques, en particulier le nombre de polypes, le type histologique ou leur degré de différenciation.

2.2/ Colites : tableau B.

Le type de colite ne semble pas avoir d'influence sur la concentration du CA 19.9 qui reste normale ou peu augmentée. En revanche, les valeurs les plus élevées sont associées aux colites ayant la plus longue évolution antérieure.

2.3/ Cancers colo-rectaux : tableau C.

Le degré d'extension tumorale n'a pas toujours pu être précisé, en raison de l'état général du patient : c'est le cas pour CHE... 3 et SOI...

Dans le cas de CHE... 3, la preuve histologique du carcinome n'a pas pu être apportée, le bilan diagnostique n'ayant comporté qu'un lavement baryté en simple contraste, qui montre deux images de sténoses évocatrices de cancers.

Deux autres cas particuliers, signalés par un astérisque, sont inclus dans notre étude. Il s'agit de patients qui, à distance d'une intervention chirurgicale à visée curative pour carcinome colo-rectal, présentent des métastases hépatiques sans récidive locale.

On constate une assez bonne corrélation entre la concentration du CA 19.9 et le degré d'extension de la tumeur quand il a pu être précisé. En effet, les deux tumeurs au stade B sont associées à une concentration normale, alors que 7 des 8 tumeurs au stade C ou D sont associées à des concentrations élevées.

Cette corrélation est retrouvée avec l'ACE : les deux tumeurs au stade B sont associées à des concentrations inférieures ou égales à 3,5 ng/ml, alors que 7 des 8 stades C ou D correspondent à des concentrations supérieures ou égales à 20 ng/ml.

En revanche, il ne semble pas exister de corrélation entre le type histologique de la tumeur et la concentration sérique du CA 19.9.

Tableau A

POLYPES COLO-RECTAUX

Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE
et données anatomo-cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intoxic. éthyl.	Nombre de polypes et type histo-pathologique	Dysplasie	Antécédents
4,5	1	BIL...	70	?	1 polype H		Diverticulose
6	2	MOR... 2	59	-	1 AT	0	
6,5	1,5	CUZ...	79	-	1 AT	modérée	Diverticulose
6,5	5,5	ROB...	62	+	1 AT	0	Sigmoïdite diverticulaire
8	2	CHA... 2	77	-	5 AT	légère à modérée	. Polypes . Cancer du rectum
10,5	1	CHA... 3	69	-	2 AT	légère	Polypes
12	1,5	REG...	76	-	4 AT 1 ATV	0	Polypes
13	1,5	THI... 1	68	-	2 AT	0	Colite chronique commune
13	1	BOR... 1	80	-	1 AT	modérée	
14	2	MAZ...	78	-	1 ATV	partiel-lement transformée	
15,5	2,5	CHE... 1	76	+	2 AT	0	

H : hyperplasique
AT : adénome tubuleux
ATV : adénome tubulo-villeux

Tableau B

COLITES

Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE
et données anatomo-cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intoxic. éthyl.	Type de colite	Nombre d'années d'avolution de la maladie
6,5	2,5	CHA... 1	19	-	R.C.H.	0
8	4,5	LOR...	77	-	R.C.H.	1
11,5	1,5	BOU... 2	18	-	Crohn	4
16	0	ESC...	40	-	R.C.H.	2
24	1,5	VIG...	57	-	R.C.H.	17
27,5	0,5	ROS...	25	-	Crohn	6
30	4	PIE...	41	-	R.C.H.	20

Tableau C

CANCERS COLO-RECTAUX

Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE
et données anatomo-cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intox. éthyl.	Type histologique	Stade	But de l'opération	Pathologie associée
6	2,5	SOM...	78	-	A.C. bien d.	B	curative	1 polype
6	0	SOI...	88	?	A.C. moyennement d.	non dét.	0	- Insuffisance rénale - Accident vasculaire cérébral
8	3,5	BAR... 3	90	?	A.C. bien d.	B	curative	1 polype
10	105	BER... 2	46	-	-	D*	opéré en 1979	
20	4,5	CHE... 3	86	-	non déterminé	non dét.	0	Insuffisance cardiaque sévère
37	2	BLO...	58	?	A.C. typique	C	curative	
68,5	20	MEL...	86	-	A.C. moyennement d. et mucosécrétant	C	curative	7 polypes
79	533	GUE...	55	-	A.C. bien d. mucosécrétant	D	palliative	
80	122	CAR...	61	-	A.C. typique	D	palliative	41 polypes
102,5	62,5	RAB...	71	+	A.C.	D	0	
> 120	56,5	CHA... 4	65	+	A.C. bien ou moyennement d.	D	0	Gastrite interstitielle exsudative
> 120	1 990	GIR...	71	+	A.C. bien d.	D*		

d. = différencié
A.C. = adéno-carcinome

3/ Pourcentages de positivité des deux marqueurs tumoraux pour chaque pathologie.

Les pourcentages de positivité figurent dans le tableau 2. La signification statistique - test de X^2 - de ces pourcentages par rapport à celui des sujets normaux, est précisée entre parenthèses.

Tableau 2

		Effectif	Pourcentages de positivité du CA 19.9	Pourcentages de positivité de l'ACE
Sujets normaux		20	5 %	0 %
Polypes		11	0 % (n.s.)	9 % (n.s.)
Colites		7	43 % (s.)	23 % (t.s.)
Cancers	Stades A à D	12	58 % (t.s.)	75 % (t.s.)
	Stades A et B	2	0 %	50 %
	Stades C et D	8	88 % (t.s.)	88 % (t.s.)

Les différences observées entre les pourcentages de positivité des deux marqueurs pour une même pathologie ne sont pas significatives - test de X^2 -.

4/ Sensibilité et spécificité.

Ces données figurent dans le tableau 3.

Tableau 3

	Sensibilité	Spécificité
CA 19.9	0,58	0,83
ACE	0,75	0,83
CA 19.9 et ACE	0,83	0,72

On remarque la meilleure sensibilité de l'ACE pour une même spécificité des deux marqueurs.

En cas de dosage couplé des deux marqueurs, le gain de sensibilité obtenu s'accompagne d'une perte de spécificité.

III - PATHOLOGIE GASTRIQUE.

1/ Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE, en fonction de la pathologie gastrique présentée par le patient.

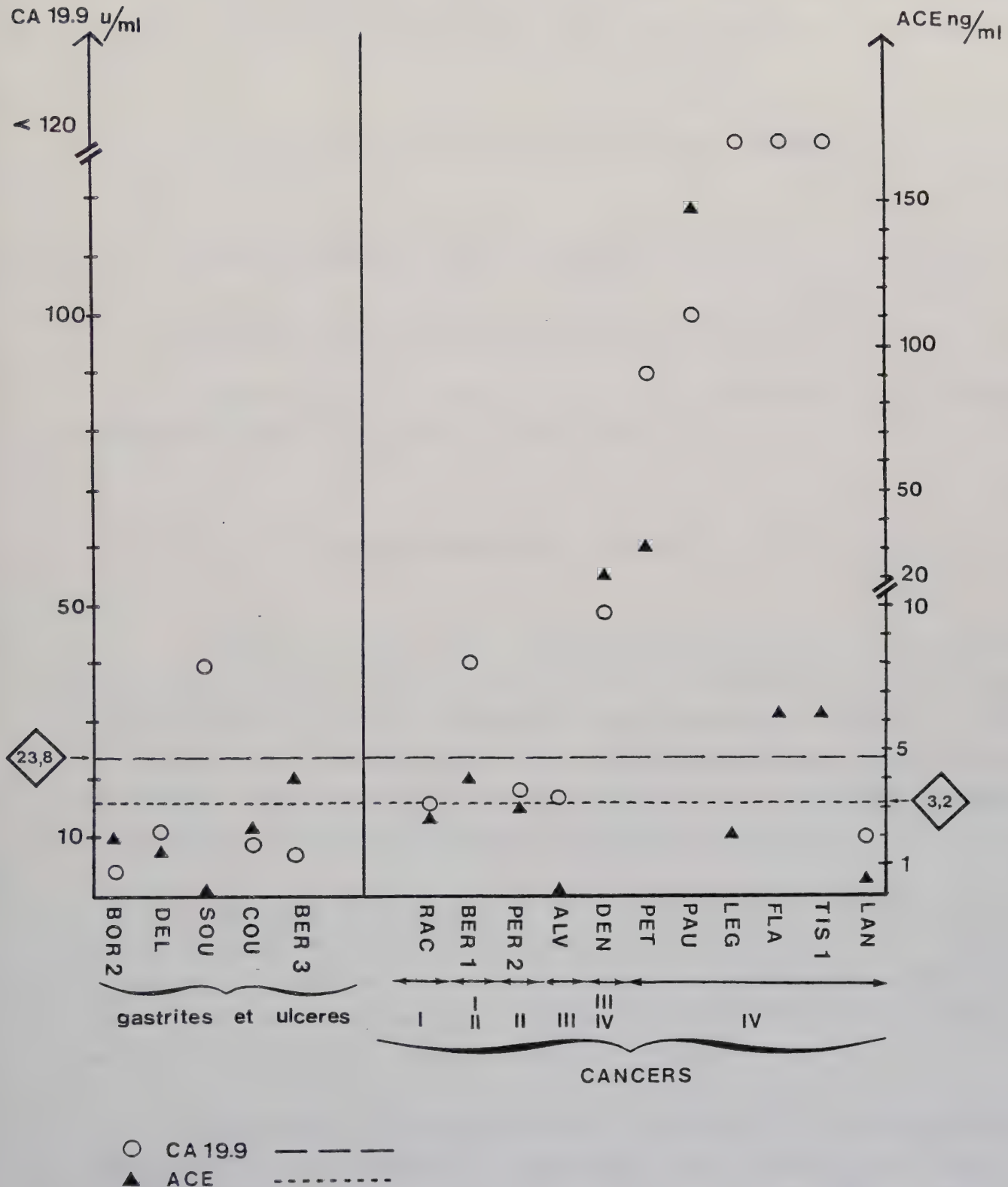
Les résultats sont rassemblés sur la figure 3. Ils concernent :

- les gastrites et ulcères gastriques,
- les cancers gastriques classés selon leur degré d'extension : stades I à IV.

On constate que les deux marqueurs sont normaux dans les cas de pathologie bénigne, à l'exception d'un cas de gastrite pour le CA 19.9 et d'un cas d'ulcère gastrique pour l'ACE, qui sont associés à des concentrations un peu élevées. En revanche, de nombreux cancers s'accompagnent de concentrations élevées des deux marqueurs.

Figure 3

Concentrations du CA 19.9 et de l'ACE dans les cas de pathologies gastriques



2/ Données anatomopathologiques et cliniques.

Elles sont portées dans un même tableau pour chaque type d'affection. Les cas sont classés selon leur concentration sérique en CA 19.9.

2.1/ Gastrites et ulcères gastriques : tableau D.

Aucun antécédent n'était à signaler.

L'aspect endoscopique a été précisé dans le tableau.

L'influence de l'histologie sur les concentrations des marqueurs ne peut être étudiée, en raison du petit nombre de cas.

2.2/ Cancers gastriques : tableau E.

L'un des 11 cas, LAN..., doit être considéré à part. Il s'agit d'un patient présentant un cancer gastrique avec une métastase hépatique de même nature histologique. Mais l'existence d'une concentration sérique de l'αFP (2 100 500 ng/ml) très supérieure aux chiffres habituellement rencontrés dans les cancers gastriques ou les tumeurs secondaires du foie, fait soupçonner la coexistence d'un cancer gastrique et d'un hépato-carcinome.

Remarquons aussi le cas de TIS... l qui associe un cancer gastrique et une cirrhose éthylique. Si la concentration très élevée (> 120 u/ml) du CA 19.9 est à mettre en rapport avec le cancer, la concentration très peu élevée (6 ng/ml) de l'ACE pourrait s'expliquer par la cirrhose seule. Cette concentration positive pour l'ACE ne peut être retenue.

On constate l'influence du degré d'extension sur la concentration des deux marqueurs, les stades IV s'accompagnant de concentrations élevées de CA 19.9 6 fois sur 7, et d'ACE 4 fois sur 7. Pour les stades I et II, la concentration s'élève modérément une fois sur trois pour les deux marqueurs.

Tableau D

PATHOLOGIE GASTRIQUE BENIGNE

Concentration du CA 19.9 et de l'ACE
et données anatomo-cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intoxic. éthyl.	Aspect endoscopique	Type histologique
4	2	BOR... 2	35	-	Gastrite	Gastrite interstitielle modérée
7	4	BER... 3	72	-	2 ulcérations fundiques	- Ulcère gastrique Gastrite chronique atrophique avec métaplasie intestinale partielle
9	2,5	COU...	84	?	Ulcération superficielle du corps gastrique	Gastrite interstitielle marquée Gastrite aiguë érosive
11	1,5	DEL...	57	+	Ulcération du bulbe Gastrite	Gastrite chronique interstitielle Duodénite chronique
39,5	0	SOU...	90	?	2 ulcérations de la petite courbure gastrique	Gastrite interstitielle

Tableau E

CANCERS GASTRIQUES

Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE
et données anatomo-cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intox. éthyl.	Type histologique	Chirurgie	Stade	Pathologie associée
10	0,5	LAN...	71	-	A.C. moyennement d.	non	IV	
15,5	3	RAC...	77	-	A.C. typique à forme ulcéreuse	oui	I	
16,5	0	ALV...	25	-	Carcinome à cellules isolées	oui	III	
17,5	3	PER... 2	64	+	A.C. bien différencié	oui	II	Cirrhose
40	4	BER... 1	82	-	A.C. bien d. mucosécrétant	non	I ou II	
48	22	DEN...	75	+	A.C. peu différencié	non	IV ou III	
90,5	29	PET...	75	-	A.C. bien ou moyennement différencié	non	IV	
100	148	PAU...	73	-	A.C. indifférencié	non	IV	
> 120	2	LEG...	78	-	A.C. bien différencié	non	IV	
> 120	6	TIS... 1	83	+	-	non	IV	Cirrhose oesophagite
> 120	6,5	FLA...	80	-	A.C. moyennement d.	non	IV	

A.C. : adéno-carcinome
d. : différencié

3/ Pourcentages de positivité des marqueurs tumoraux dans chaque pathologie.

Ils apparaissent dans le tableau 4. La signification statistique de la variation de pourcentage de positivité par rapport à ceux des sujets normaux a été déterminée par le test de X^2.

Tableau 4

		Effectif	Pourcentage de positivité du CA 19.9	Pourcentage de positivité de l'ACE
Sujets normaux		20	5 %	0 %
Gastrites et ulcères		5	20 %	20 %
Cancers gastriques	Stades I à IV	11	64 % (t.s.)	55 % (t.s.)
	Stades I et II	3	33 %	33 %
	Stades III et IV	8	75 % (t.s.)	63 % (t.s.)

La différence entre les pourcentages de positivité du CA 19.9 et de l'ACE dans les cancers gastriques n'est pas significative - test de X^2 -.

4/ Sensibilité et spécificité.

Elles apparaissent dans le tableau 5.

Tableau 5

	Sensibilité	Spécificité
CA 19.9	0,64	0,80
ACE	0,55	0,80
CA 19.9 et ACE	0,64	0,60

Nous remarquons essentiellement l'absence de gain de sensibilité lorsque l'ACE est dosé en plus du CA 19.9, et la diminution de la spécificité de l'examen biologique.

IV - PATHOLOGIE PANCREATIQUE.

1/ Concentrations du CA 19.9 et de l'ACE en fonction de la pathologie pancréatique présentée par le patient.

Les résultats sont rassemblés sur la figure 4. Ils regroupent :

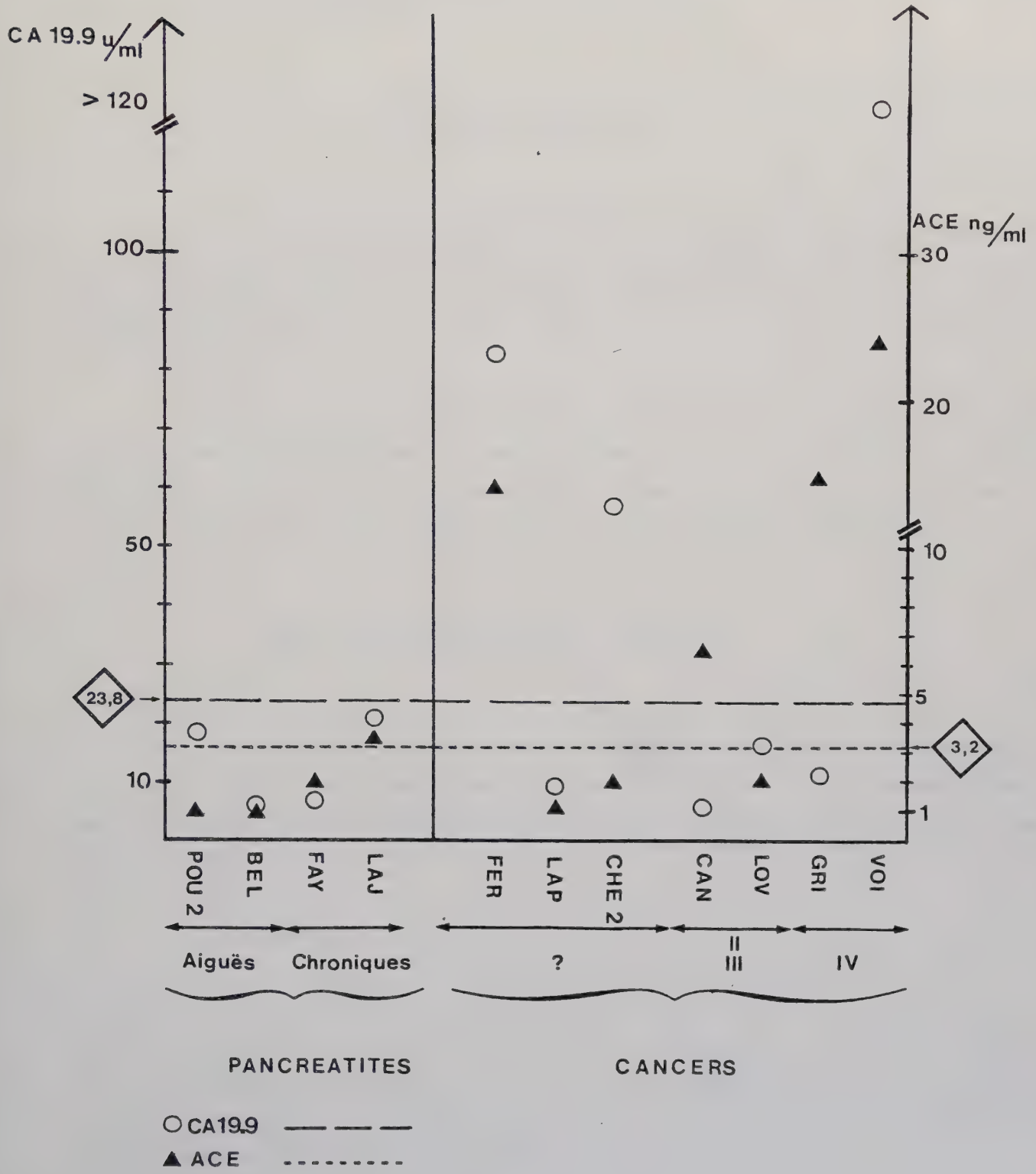
- les pancréatites en isolant les atteintes aiguës de celles qui sont chroniques ;

- les cancers pancréatiques dont le stade a été précisé lorsque cela était possible.

La figure fait apparaître les concentrations peu élevées, le plus souvent normales, dans les pancréatites, et celles élevées du CA 19.9 ou de l'ACE dans environ la moitié des dosages relatifs aux cas de cancers du pancréas.

Figure 4

Concentrations du CA 19.9 et de l'ACE
dans les cas de pathologies pancréatiques



2/ Données anatomopathologiques et cliniques.

Elles sont rassemblées en deux tableaux ; les cas sont répertoriés en fonction des concentrations sériques du CA 19.9.

2.1/ Pancréatites : tableau F.

Il faut préciser qu'aucun examen histologique n'a été pratiqué dans le bilan diagnostique des quatre cas de pancréatites. Seul LAJ..., atteint d'une pancréatite chronique, n'était pas en phase de poussée aiguë au moment du prélèvement sanguin.

Le trop petit nombre de cas ne permet pas de conclure à l'influence du type de pancréatite sur la concentration du CA 19.9 ou de l'ACE. Toutefois, remarquons que le cas de pancréatite chronique calcifiante présente les concentrations les plus élevées de la série pour les deux marqueurs.

2.2/ Cancers du pancréas : tableau G.

Pour 3 des 7 patients, nous ne disposons pas de preuve histologique du cancer, mais les arguments apportés par la clinique et les examens complémentaires nous ont paru suffisants pour que nous puissions inclure ces cas dans notre étude.

Il s'agit de :

- CHE... 2,

opéré pour obstacle sur la voie biliaire supérieure. A l'intervention, ce patient présente un pancréas induré mais non augmenté de volume ; une cholédocoscopie per-opératoire confirme la compression extrinsèque du cholédoque. Le compte rendu opératoire conclut à la cancérisation du pancréas.

- LAP...,

patient présentant un très mauvais état général et un amaigrissement de 18 kg en un an, chez qui l'échographie met en évidence une formation kystique de la queue du pancréas. Une Wirsungographie est en faveur d'un carcinome.

- FER...,

patient présentant un amaigrissement de 10 kg en un an et une baisse de l'état général. Une échographie révèle une tête de pancréas inhomogène et la dilatation du canal de Wirsung. L'élévation concomitante de l'ACE, dont la concentration était connue précédemment et qui passe de 5 à 14 ng/ml, fait évoquer plutôt un épithélioma qu'une pancréatite chronique. Il faut préciser qu'une biopsie de foie a mis en évidence chez ce patient des lésions d'hépatite probablement éthylique, mais pas de lésions de cirrhose. La concentration de l'ACE à 14 ng/ml n'est donc pas à relier à une cirrhose éthylique.

Aucun geste chirurgical curatif n'a pu être pratiqué pour cette localisation cancéreuse.

Nous ne pouvons pas mettre en évidence de corrélation entre la concentration du CA 19.9 et le type histologique ou le degré d'extension tumorale.

Tableau F

PANCREATITES

Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE
et données cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intoxic. éthyl.	Clinique
5,5	1	BEL...	49	?	Aiguë, nécrotico-hémorragique
6,5	2	FAY...	48	+	Chronique, avec des lésions majeures de pancréatite subaiguë
18	1	POU... 2	72	-	Aiguë, post-sphinctérotomie
22	3,5	LAJ...	59	+	Chronique calcifiante, ayant débuté 13 ans plus tôt

Tableau G

CANCERS du PANCREAS

Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE
et données anatomo-cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intox. éthyl.	Type histologique	Stade	Chirurgie	Pathologie associée
6	6,4	CAN...	55	+	A.C. moyennement d.	?	P	
9,5	1	LAP...	79	?	-		non	
11,5	14,5	GRI...	53	+	Carcinome	IV	non	
16,5	2	LOV...	65	?	Adéno-carcinome	III ou II	P	
57,5	2	CHE... 2	80	+	-		P	
83	14	FER...	44	+	-		non	Polype adéno-tubuleux à dysplasie modérée
> 120	24	VOI...	66	-	Carcinome	IV	P	

A.C. : adéno-carcinome
P : palliative

3/ Pourcentages de positivité des deux marqueurs tumoraux pour chaque pathologie.

Ils sont regroupés dans le tableau 6. Le test de X^2 a permis de préciser si les pourcentages étaient significativement différents de ceux observés chez les sujets normaux.

Tableau 6

	Effectif	Pourcentages de positivité du CA 19.9	Pourcentages de positivité de l'ACE
Sujets normaux	20	5 %	0 %
Pancréatites	4	0 %	25 %
Cancers du pancréas	7	43 % (s.)	57 % (t.s.)

La différence de pourcentage de positivité dans les cancers du pancréas, observée pour les deux marqueurs, est non significative.

4/ Sensibilité et spécificité.

Ces données figurent dans le tableau 7.

Tableau 7

	Sensibilité	Spécificité
CA 19.9	0,43	1
ACE	0,57	0,75
CA 19.9 et ACE	0,71	0,75

Nous remarquons la médiocre sensibilité des deux marqueurs isolément et le gain apporté par leur dosage couplé.

V - PATHOLOGIE OESOPHAGIENNE.

1/ Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE en fonction de la pathologie oesophagienne présentée par le patient.

Elles sont présentées dans la figure 5.

On remarque l'absence de concentrations élevées des deux marqueurs pour cette pathologie.

2/ Données anatomopathologiques et cliniques.

2.1/ Oesophagites : tableau H.

Les concentrations du CA 19.9 se révèlent être particulièrement basses. L'influence du type histologique ne peut être déduite de notre étude.

2.2/ Cancers de l'oesophage : tableau I.

On remarque l'absence de concentrations positives pour le CA 19.9 comme pour l'ACE dans ces cancers de type malpighien.

Figure 5

Concentrations du CA 19.9 et de l'ACE dans les cas de pathologies oesophagiennes

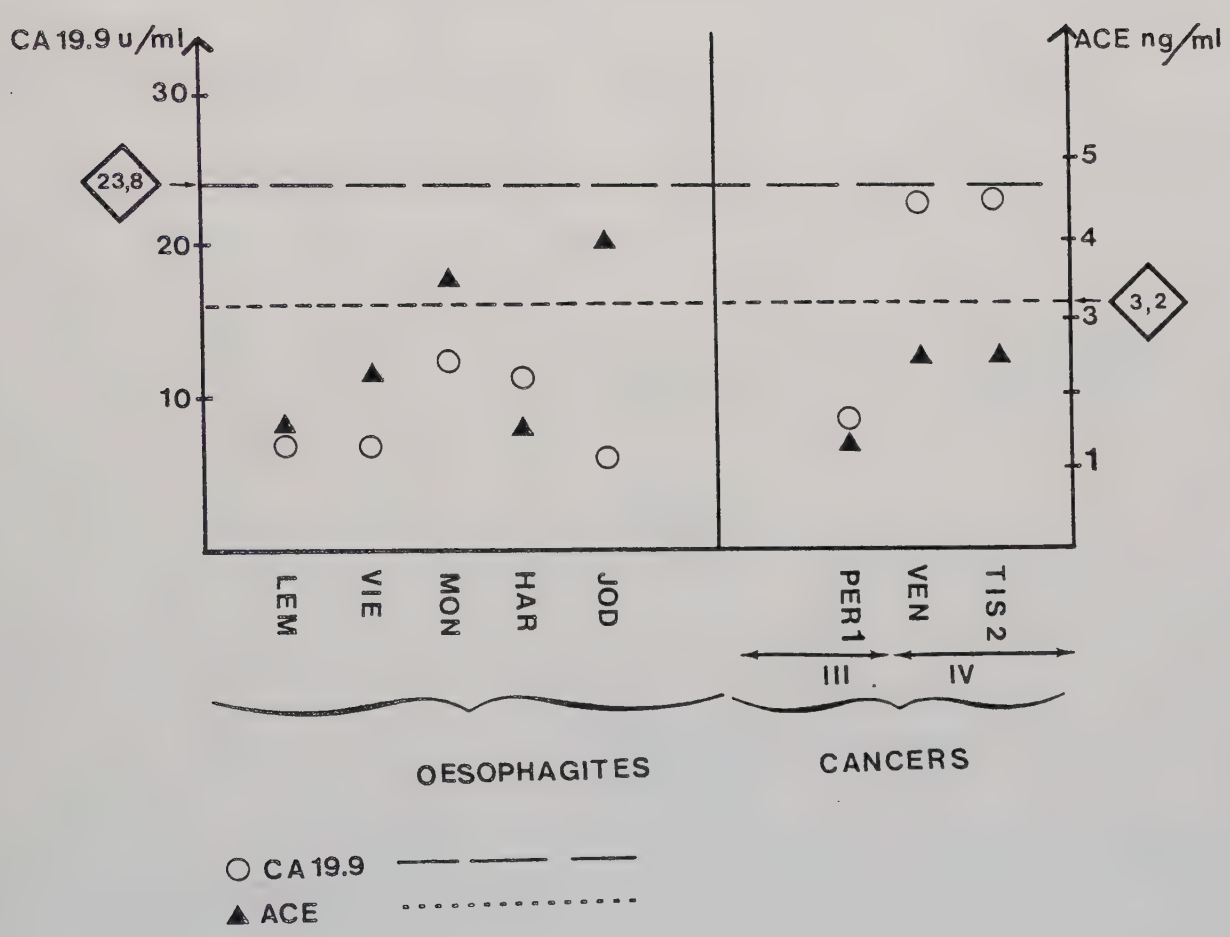


Tableau H

OESOPHAGITES

Concentrations sériques du 19.9 et de l'ACE
et données anatomo-cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intox. éthyl.	Type histologique	Pathologie associée
6,5	4	JOD...	62	+	Chronique ulcérée	
7	2,5	VIE...	76	-	Chronique avec hyperplasie et leucoplasie	Gastrite chronique Colite ulcérée n'étant pas en phase aiguë
7	1,5	LEM...	61	+	Erythémateuse simple	
10,5	1,5	HAR...	85	?	Ulcérée	
12,5	3,5	MON...	74	+	Chronique avec leucoplasie et dysplasie	

Tableau I

CANCERS de l'OESOPHAGE

Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE
et données anatomo-cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intox. éthyl.	Type histologique	Stade	Chirurgie	Pathologie associée
7,5	1,5	PER... 1	60	+	Carcinome malpigien différencié et kératinisant	III	oui	
21,5	2,5	VEN...	48	?	Carcinome malpighien	IV	non	?
22,5	2,5	TIS... 2	74	+	Carcinome malpighien	IV	non	Cirrhose

3/ Pourcentages de positivité des deux marqueurs tumoraux pour chaque pathologie.

Ils figurent dans le tableau 8.

Les effectifs, trop petits, n'ont pas permis une comparaison statistique.

Tableau 8

	Effectif	Pourcentage de positivité du CA 19.9	Pourcentage de positivité de l'ACE
Sujets normaux	20	5 %	0 %
Oesophagites	5	0 %	40 %
Cancers de l'oesophage	3	0 %	0 %

4/ Sensibilité et spécificité.

Elles figurent dans le tableau 9.

Tableau 9

	Sensibilité	Spécificité
CA 19.9	0	1
ACE	0	0,60
CA 19.9 et ACE	0	0,60

L'absence de sensibilité des deux marqueurs apparaît nettement dans notre étude, mais les effectifs très petits ne nous permettent aucune conclusion.

VI - PATHOLOGIES HEPATIQUE et des VOIES BILIAIRES.

1/ Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE en fonction de la pathologie hépatique et des voies biliaires présentée par le patient.

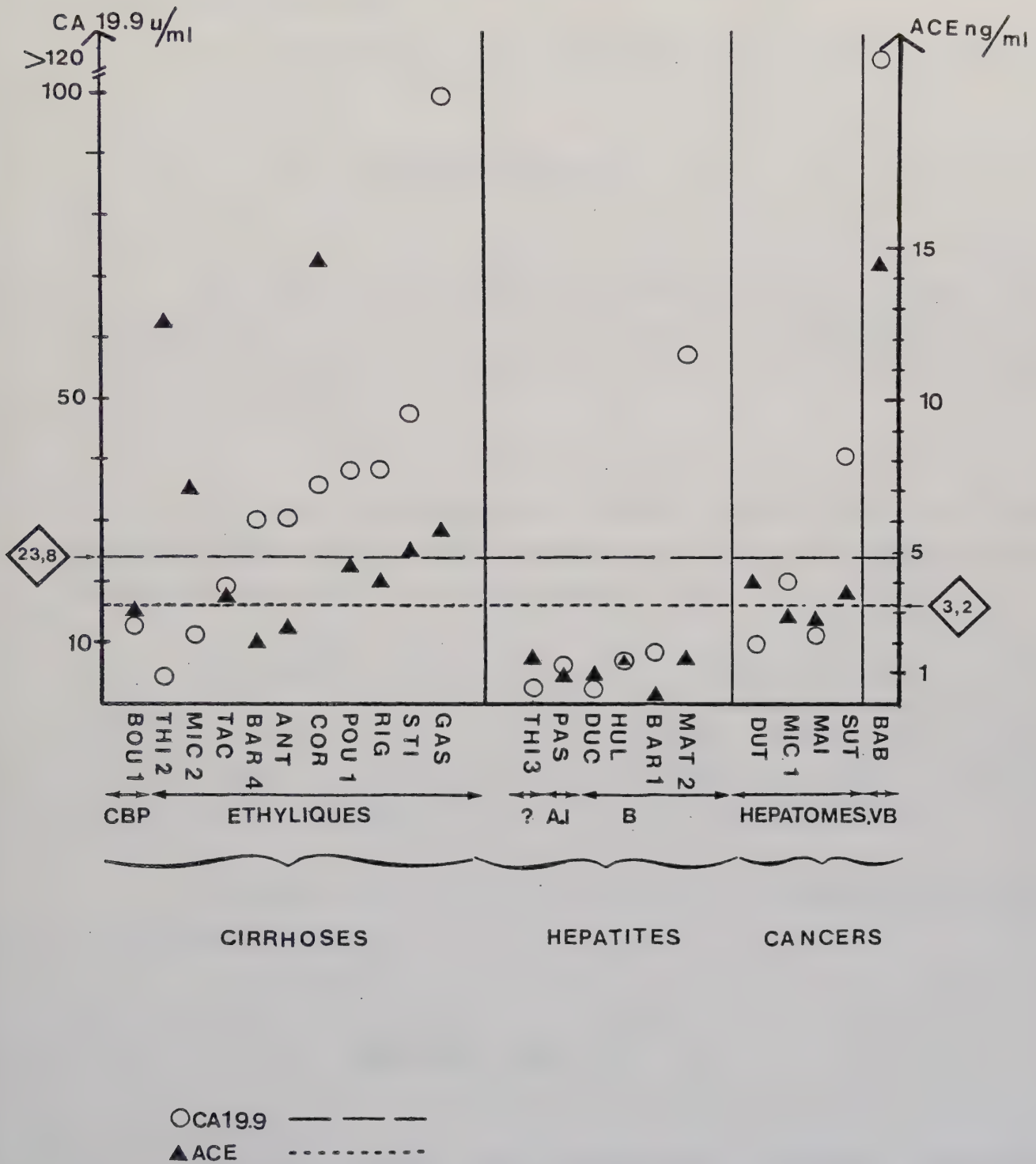
Les résultats de la figure 6 concernent :

- les cirrhoses classées suivant leur étiologie :
  - . biliaire primitive,
  - . éthylique,
- les hépatites dont l'étiologie a été précisée :
  - . virale B,
  - . auto-immune,
  - . indéterminée,
- les cancers primitifs du foie,
- un cancer des voies biliaires.

Il apparaît que les concentrations du CA 19.9 comme de l'ACE, sont influencées par la pathologie hépatique bénigne. Les concentrations observées sont plus élevées dans ces affections bénignes que dans les hépatomes.

Figure 6

Concentrations du CA 19.9 et de l'ACE dans les cas de pathologies du foie et des voies biliaires



2/ Données anatomopathologiques et cliniques.

Les cas ont été répertoriés dans chaque tableau en fonction des concentrations du CA 19.9 .

Les concentrations de l'alpha-foeto-protéine ont été précisées.

2.1/ Cirrhoses : tableau J.

Le nombre et le mode de décompensation de la cirrhose ont été précisés. Seul un patient ne présentait pas de décompensation au moment du prélèvement sanguin ; il s'agit de RIG..., chez qui une biopsie hépatique a confirmé le diagnostic.

On note les concentrations normales du cas de cirrhose biliaire primitive, alors que de très nombreux cas de cirrhose éthylique ont des concentrations élevées, du CA 19.9 comme de l'ACE.

On remarque que les deux cas de cirrhose ayant présenté au moins 10 décompensations ont les concentrations sériques en CA 19.9 les plus élevées, supérieures à 45 u/ml. Mais, comme la concentration à 39,5 u/ml correspond au cas de cirrhose non décompensée, nous ne pouvons pas établir de corrélation entre le nombre de décompensations et la concentration du CA 19.9.

Il faut aussi remarquer la normalité des concentrations sériques de l'alpha-foeto-protéine.

2.2/ Hépatites : tableau K.

Il faut préciser que l'étiologie de l'hépatite présentée par THI... 3, chez qui une biopsie de foie a confirmé le diagnostic, n'a pu être

déterminée avec certitude.

On remarque les concentrations particulièrement basses de l'ACE et, 5 fois sur 6, du CA 19.9, le dernier cas d'hépatite ayant une concentration du CA 19.9 élevée.

Quant à l'αFP, 3 fois sur 6, sa concentration est élevée.

L'influence éventuelle de l'étiologie de l'hépatite ne peut être déduite de cette étude.

2.3/ Cancers du foie et des voies biliaires : tableau L.

On constate l'absence de concentrations du CA 19.9 ou de l'ACE très élevées dans les cas d'hépatome. La concentration à 37,5 u/ml du CA 19.9 dans le cas de SUT... pourrait facilement être attribuée à sa cirrhose éthylique seule.

Pour le cas de cancer des voies biliaires, la cirrhose éthylique présentée par le patient pourrait, de même, expliquer la concentration à 14,5 ng/ml d'ACE, mais pas celle du CA 19.9 supérieure à 120 u/ml.

Quant à l'α FP, elle ne présente de concentration sérique très élevée que dans 1 cas sur 4.

TABLEAU J

CIRRHOSES

Concentrations sériques du CA 19.9, de l'ACE et de l'αFP et données cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Etiologie	Mode de décompensation	Nombre de décompensation	αFP ng/ml
4	12,5	THI... 2	65	éthylique	Ascite	1	6
11,5	7	MIC... 2	69	éthylique	Ascite	4	3,5
13	3	BOU... 1	55	Biliaire primitive			
19	3,5	TAC...	70	éthylique	Ascite	1	3,5
30	2	BAR... 4	48	éthylique	Ascite	5	2,0
30,5	2,5	ANT...	49	éthylique	Ascite	1	1,5
36,5	14,5	COR...	40	éthylique	Ascite	3	4
38,5	4,5	POU... 1	67	éthylique	Encéphalo-pathie	1	7
39,5	4	RIG...	48	éthylique	-	0	6
48	5	STI...	34	éthylique	Ascite	> 15	10,5
99,5	5,8	GAS...	57	éthylique	Ascite	10	5,5

Tableau K

HEPATITES

Concentrations sériques du CA 19.9, de l'ACE et de l'αFP et données cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intox. éthyl.	Etiologie	Pathologie associée	αFP ng/ml
2,5	1,5	THI... 3	54	-	A ou médicamenteuse		150
2,5	1	DUC...	37	-	B		330
6,5	1	PAS...	37	-	Auto-immune		4
7,0	1,5	HUL...	51	+	B	Duodénite chronique interstitielle discrète	9
8,5	0	BAR... 1	50	-	B		8
57	1,5	MAT... 2	25	-	B		1 300

Tableau L

CANCERS du FOIE et des VOIES BILIAIRES

Concentrations sériques du CA 19.9, de l'ACE et de l'αFP
et données anatomo-cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intox. éthyl.	Type anatomo-pathologique	Antécédents et pathologie associée	αFP ng/ml
9	4	DUT...	62	-	Hépato-carcinome du lobe droit	Pas de cirrhose	3
10,5	2,5	MAI...	63	+	Carcinome hépatique primitif		4
19	3	MIC... 1	54	-	Carcinome hépatique primitif orthoplasique des 2 lobes	Pas de cirrhose Bronchite chronique	28
37,5	3,5	SUT...	69	+	Carcinome hépatique primitif sur cirrhose	Cirrhose éthylique Polype adéno-tubuleux à dysplasie modérée	65.530
> 120	14,5	BAB...	58	+	Carcinome des voies biliaires peu différencié	Cirrhose éthylique non décompensée	-

3/ Pourcentages de positivité des marqueurs pour chaque pathologie.

Les pourcentages figurent dans le tableau 10 où est précisée la signification statistique - test de X^2 - de la variation de pourcentage par rapport aux sujets normaux.

Tableau 10

	Effectif	Pourcentage de positivité du CA 19.9	Pourcentage de positivité de l'ACE	Pourcentage de positivité de l'αFP
Sujets normaux	20	5 %	0 %	
Cirrhose	11	64 % (t.s.)	73 % (t.s.)	0 %
Hépatite	6	17 %	0 %	50 %
Hépatome	4	25 %	50 %	50 %
Cancer des voies biliaires	1	100 %	100 %	

La variation du pourcentage de positivité des cirrhoses pour le CA 19.9 et pour l'ACE est statistiquement non significative.

4/ Sensibilité et spécificité des trois marqueurs tumoraux dans la pathologie hépatique seule.

Tableau 11

	Sensibilité	Spécificité
CA 19.9	0,25	0,53
ACE	0,50	0,53
αFP	0,50	0,82
CA 19.9 et ACE	0,50	0,35
CA 19.9 et αFP	0,50	0,59

Il faut remarquer la bonne spécificité de l'alpha-foeto-protéine seule, vis-à-vis des cancers du foie.

Le CA 19.9 paraît être un mauvais marqueur de cette localisation cancéreuse.

VII - PATHOLOGIE PULMONAIRE.

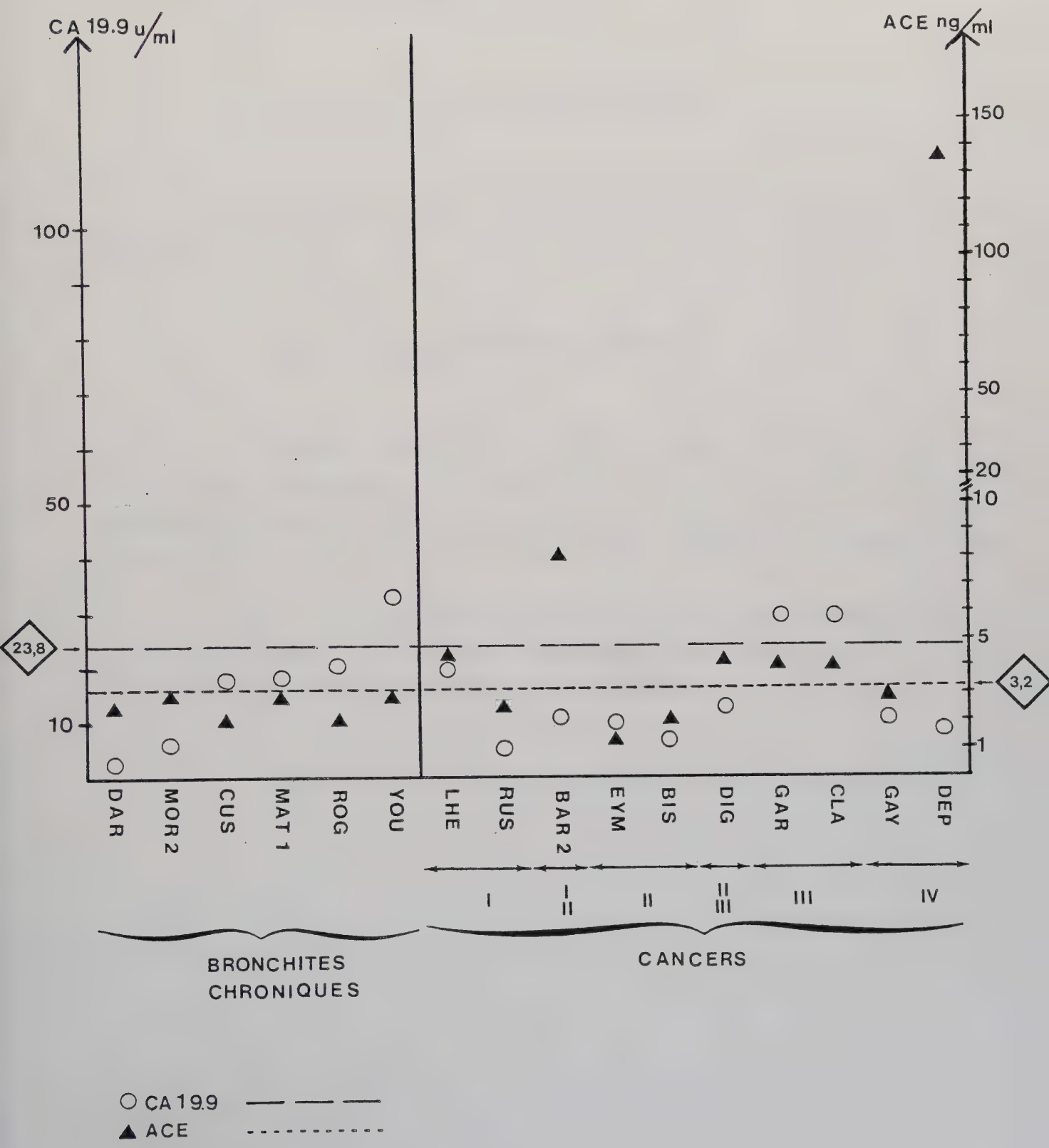
1/ Concentrations du CA 19.9 et de l'ACE en fonction de la pathologie pulmonaire présentée par le patient.

Les résultats, dans la figure 7, regroupent les cas de bronchite chronique et ceux de cancer pulmonaire classés selon leur degré d'extension (stades I à IV).

On remarque les concentrations peu élevées du CA 19.9 dans les deux groupes de pathologies considérés. Quant à l'ACE, deux concentrations positives en cas de cancer sont à noter.

Figure 7

Concentrations du CA 19.9 et de l'ACE
dans les cas de pathologies pulmonaires



2/ Données anatomopathologiques et cliniques.

Elles sont précisées en deux tableaux ; les cas y sont classés par ordre croissant des concentrations du CA 19.9.

2.1/ Bronchites chroniques : tableau M.

Il faut noter un seul cas où la concentration du CA 19.9 est subnormale.

2.2/ Cancers pulmonaires : tableau N.

On remarque que, quel que soit le type histologique du cancer ou le degré d'extension, les concentrations du CA 19.9 sont normales ou subnormales, mais, pour l'un d'entre eux, une cirrhose associée fait discuter la part prise par cette affection heptique dans l'élévation du CA 19.9 sérique.

Quant aux concentrations de l'ACE, elles sont normales pour les cancers malpighiens, élevées pour les autres types histologiques. Le faible nombre de cas ne permet toutefois aucune conclusion.

Tableau M

BRONCHITES CHRONIQUES

Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE
et données cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intoxic. éthyl.	Intoxic. tabac	Pathologie associée
2,5	2,5	DAR...	78	-	30 P.A.	Emphysème
6	3	MOR... 2	73	-	30 P.A.	Dilatation des bronches
18	2	CUS...	82	-	50 P.A.	
18,5	3	MAT... 1	55	+	35 P.A.	
20,5	2	ROG...	76	+	oui, non chiffré	
33,5	3	YOU...	57	+	40 P.A.	

Tableau N

CANCERS du POUMON

Concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE
et données anatomo-cliniques

CA 19.9 u/ml	ACE ng/ml	Patients	Age	Intox. éthyl.	Intox. tabac	Type histologique	Stade	Chirurgie	Pathologie associée
5,5	2,5	RUS...	55	-	30 P.A.	C. malpighien moyennement d.	I	non	
6,5	2	BIS...	69	+	75 P.A.	C. malpighien différencié, peu kératinisant	II	oui	
8,5	135	DEP...	57	+	40 P.A.	Adéno-carcinome moyennement d.	IV	non	
9,5	1,5	EYM...	57	-	60 P.A.	C. malpighien	II	non	
11,5	3	GAY...	70	+	sup. à 10 P.A.	C. malpighien	IV	non	
11,5	8	BAR... 2	64	+	10 P.A.	C. anaplasique à petites cellules	I ou II	non	
12	4	DIG...	73	+	30 P.A.	C. malpighien	II ou III	non	
22,5	4,5	LHE...	63	+	50 P.A.	C. malpighien différencié et kératinisant	I	oui	
29	4	GAR...	68	+	sup. à 50 P.A.	C. malpighien différencié et non kératinisant	III	non	Cirrhose
29,5	4	CLA...	53	+	35 P.A.	C. malpighien différencié et kératinisant	III	non	

d. : différencié

C. : carcinome

3/ Pourcentages de positivité des deux marqueurs pour chaque pathologie.

Ils figurent dans le tableau 12, où les résultats statistiques concernent l'étude de la différence de positivité entre les cas de cancer et les sujets normaux.

Tableau 12

	Effectif	Pourcentage de positivité du CA 19.9	Pourcentage de positivité de l'ACE
Sujets normaux	20	5 %	0 %
Bronchite chronique	6	17 %	0 %
Cancer pulmonaire	10	20 % (n.s.)	60 % (t.s.)

La différence de pourcentage de positivité entre le CA 19.9 et l'ACE pour les cancers pulmonaires, est statistiquement non significative.

4/ Sensibilité et spécificité.

Elles figurent dans le tableau 13.

Tableau 13

	Sensibilité	Spécificité
CA 19.9	0,20	0,83
ACE	0,60	1
CA 19.9 et ACE	0,60	0,83

Le CA 19.9 apparaît être un mauvais marqueur des cancers pulmonaires, alors que l'ACE a une sensibilité moyenne.

VIII - DONNEES POST-OPERATOIRES

Les concentrations sériques du CA 19.9 et de l'ACE ont été déterminées en phase post-opératoire chez trois patients.

Les résultats figurent dans le tableau 14.

Tableau 14

	CAR...		ALV...		BIS...	
Localisation cancéreuse	Colon		Estomac		Poumon	
Degré d'extension	stade D		stade III		stade II	
Geste chirurgical pratiqué	palliatif		curatif		curatif	
Concentrations pré-opératoires, du CA 19.9 en u/ml et de l'ACE en ng/ml	CA 19.9	ACE	CA 19.9	ACE	CA 19.9	ACE
	80	122	16,5	0	6,5	5
Jour du prélèvement post-opératoire	15ème		15ème		10ème	
Concentrations post-opératoires	CA 19.9	ACE	CA 19.9	ACE	CA 19.9	ACE
	> 120	228	17	2	2	1,5

Nous remarquons l'évolution parallèle des concentrations pour les deux marqueurs tumoraux.

IX - RESULTATS GLOBAUX.

Il nous a semblé intéressant de regrouper l'ensemble de nos résultats de la façon suivante :

1/ Répartition des concentrations moyennes et de leurs écarts-types des populations de sujets normaux et des cas d'affections bénignes.

La figure 8 est relative aux concentrations du CA 19.9, et la figure 9 à celles de l'ACE.

Elles isolent nettement la cirrhose des autres affections bénignes. La concentration moyenne des deux marqueurs est supérieure au seuil de positivité pour cette affection.

Schéma général des concentrations moyennes
et de leurs écarts-types
obtenues pour le CA 19.9 et l'ACE
dans les pathologies bénignes étudiées

Figure 8

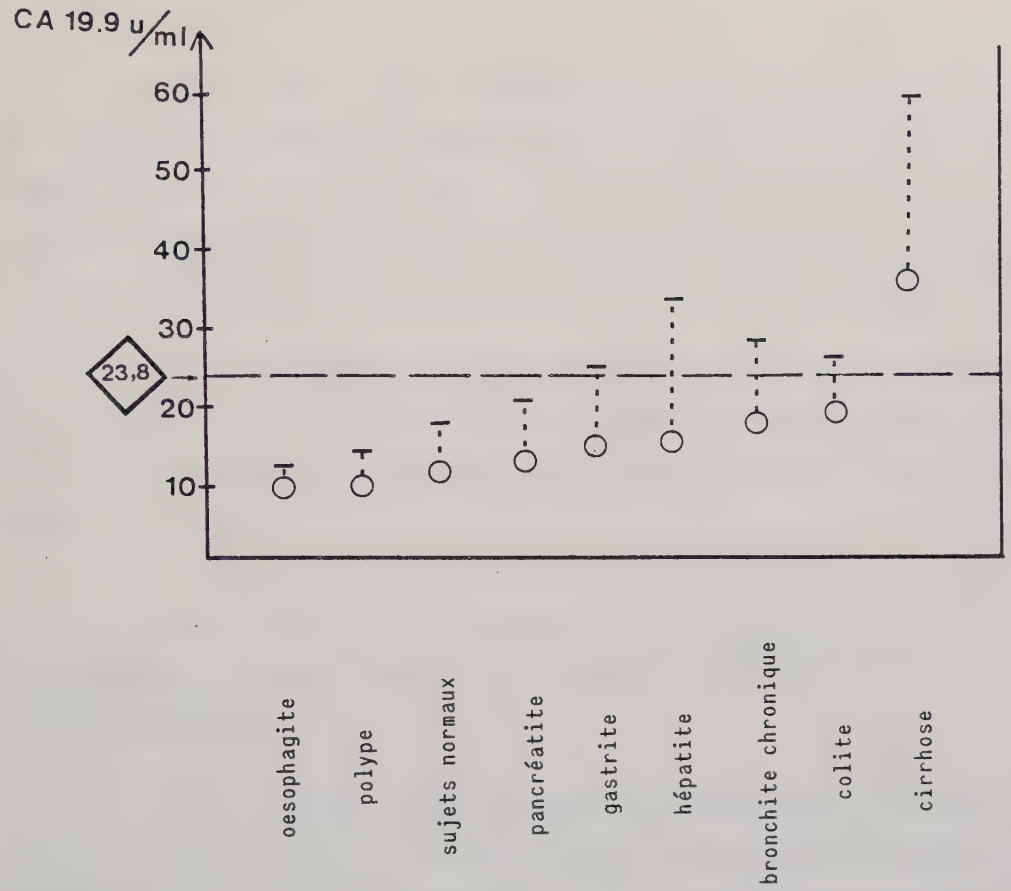
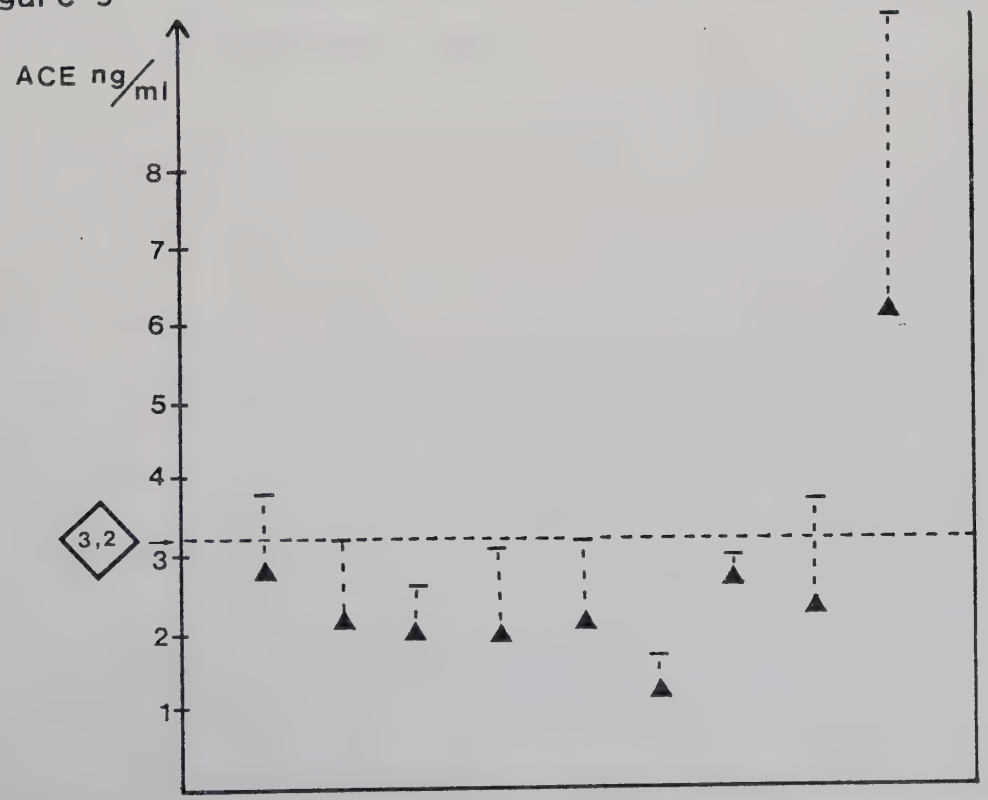


Figure 9



2/ Schéma général des concentrations pathologiques pour le CA 19.9, figure 10, et pour l'ACE, figure 11, dans les affections bénignes et malignes envisagées.

Outre les seuils de positivité de 23,8 u de CA 19.9 par ml et de 3,2 ng d'ACE par ml, nous avons fait figurer les limites de 30 u de CA 19.9 par ml et de 5 ng d'ACE par ml où, d'après les études réalisées par les laboratoires commercialisant les méthodes de dosage des deux marqueurs, 2 % de faux positifs sont rencontrés dans les populations de sujets normaux (20).

Les figures 10 et 11 montrent que, si l'on exclut la pathologie cirrhotique, très peu de concentrations positives sont retrouvées dans les affections bénignes comme dans les cancers du foie, de l'oesophage et du poumon.

Par contre, les cancers du pancréas, de l'estomac et du colon présentent un grand nombre de concentrations élevées et les concentrations les plus élevées.

Le changement des limites de positivité de 23,8 à 30 u de CA 19.9 par ml et de 3,2 à 5 ng d'ACE par ml, ne diminue le nombre de cas de cancers digestifs positifs que pour l'ACE, tout en limitant le nombre de faux positifs pour le CA 19.9 comme pour l'ACE.

Répartition des concentrations pathologiques
en CA 19.9 et de l'ACE
dans chaque pathologie

Figure 10

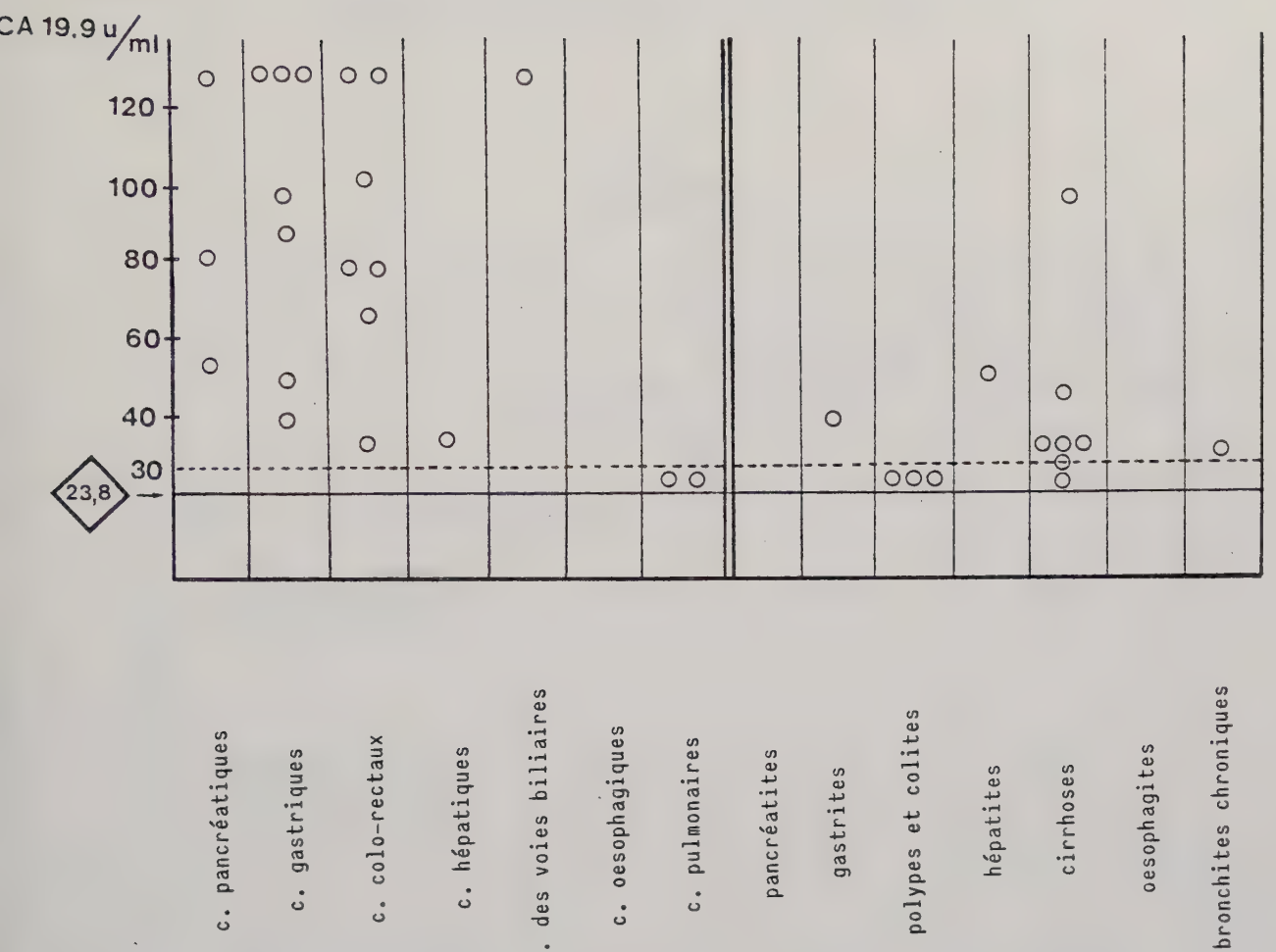
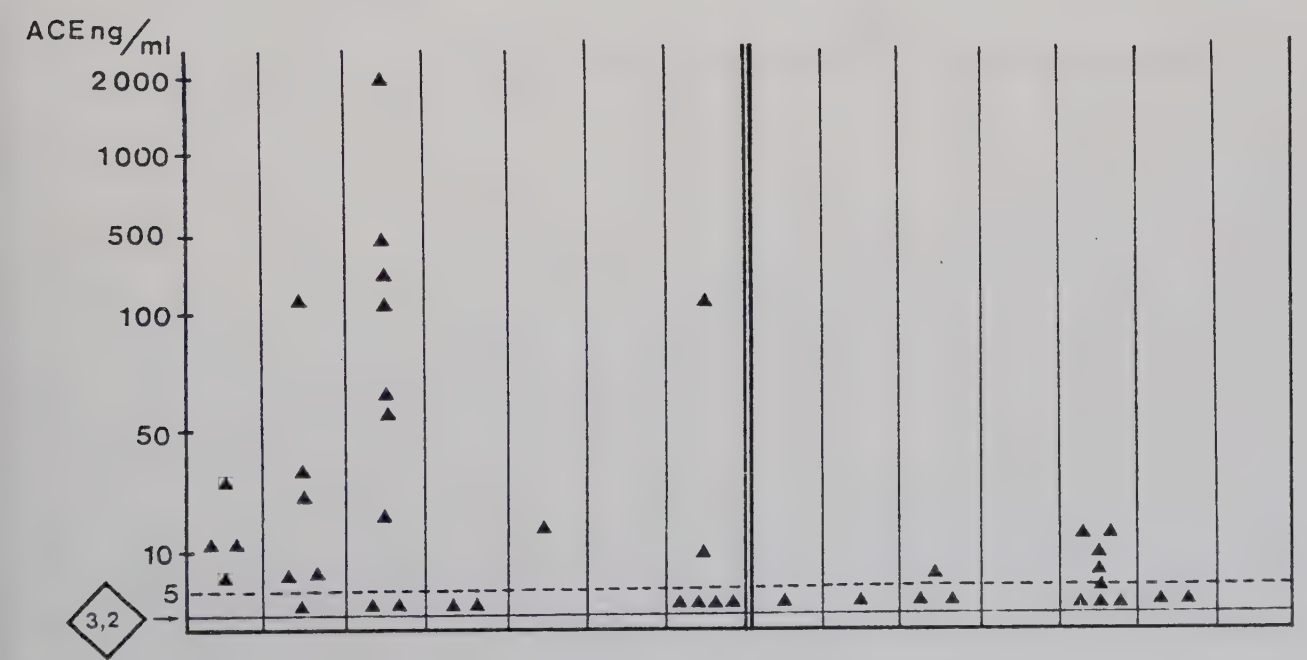


Figure 11



3/ Pourcentages de positivité aux seuils de 30 u de CA 19.9 par ml et de 5 ng d'ACE par ml, pour les adéno-carcinomes en présence ou absence de métastase hépatique.

Tableau 15

	Effectif	Pourcentages de positivité	
		CA 19.9	ACE
Adéno-carcinome sans métastase	8	38 %	13 %
Adéno-carcinome avec métastase	17	65 %	65 %
Adéno-carcinome avec ou sans métastase	25	56 %	48 %

4/ Tableau récapitulatif des pourcentages de positivité des deux marqueurs pour les différentes pathologies étudiées aux différents seuils utilisés.

Tableau 16

Pathologie	Effectif	% CA 19.9 u/ml		% ACE ng/ml	
		> 23,8	> 30	> 3,2	> 5
Cancer colo-rectal					
Stades A à D	12	58	58	75	58
Stades A et B	2	0	0	50	0
Stades C et D	8	88	88	88	88
Cancer gastrique					
Stades I à IV	11	64	64	55	45
Stades I et II	3	33	33	33	0
Stades III et IV	8	75	75	63	63
Cancer pancréatique	7	43	43	57	57
Cancer de l'oesophage	3	0	0	0	0
Cancer du foie	4	25	25	50	0
Cancer des voies biliaires	1	100	100	100	100
Colite	7	43	0	23	0
Polype	11	0	0	9	9
Gastrite	5	20	20	20	0
Pancréatite	4	0	0	25	0
Oesophagite	5	0	0	40	0
Hépatite	6	17	17	0	0
Cirrhose	11	64	55	73	36
Bronchite chronique	6	17	17	0	0
Cancer broncho-pulmonaire	10	20	0	60	20

5/ Comparaison des spécificités et sensibilités du CA 19.9 et de l'ACE pour la pathologie digestive, en déterminant, pour chacun d'eux, ces valeurs aux seuils de positivité proposés.

Le tableau 17, qui présente ces résultats, montre le gain de spécificité lorsque l'on fixe à un seuil plus élevé la limite de positivité, sans perte de sensibilité pour le CA 19.9, mais avec une diminution de celle-ci pour l'ACE.

Par ailleurs, pour une spécificité équivalente, la sensibilité du CA 19.9 n'est qu'à peine supérieure à celle de l'ACE.

L'utilisation des données fournies par le couple des marqueurs n'entraîne qu'un faible gain de sensibilité.

Tableau 17

		Sensibilité	Spécificité
CA 19.9	seuil de 23,8 u/ml	0,50	0,76
	seuil de 30 u/ml	0,50	0,86
ACE	seuil de 3,2 ng/ml	0,58	0,69
	seuil de 5 ng/ml	0,45	0,90
CA 19.9 et ACE	seuils de 23,8 u/ml et de 3,2 ng/ml	0,66	0,57
	seuils de 30 u/ml et de 5 ng/ml	0,58	0,78

***

E - DISCUSSION.

I - SEUILS de POSITIVITE.

La discussion des résultats peut être envisagée à divers seuils de positivité :

1/ Au seuil de 23,8 unités de CA 19.9 par ml.

Ce seuil a été défini expérimentalement à partir des concentrations sériques de CA 19.9 obtenues dans notre échantillon de vingt sujets sains. D'après la loi de Gauss (1), le risque théorique d'avoir des faux positifs dans une population de sujets normaux est de 4,6 % à ce seuil. Il est de 5 % dans notre échantillon.

Appliquant la même méthode expérimentale pour l'ACE, nous avons défini le seuil de positivité à la concentration de 3,2 ng/ml. Aucun faux positif n'a été obtenu dans notre échantillon, le faible effectif en est probablement responsable. Quel serait ce pourcentage dans une population d'effectif important ? Le laboratoire ABBOTT, qui a réalisé cette étude, observe :

- 12 % de faux positifs au seuil de 2,5 ng/ml,
- 2 % de faux positifs au seuil de 5 ng/ml.

Il est possible qu'au seuil de 3,2 ng/ml, le risque de faux positifs soit proche de 5 %.

Bien qu'expérimentaux et relatifs à un petit échantillon, les seuils ainsi définis semblent correspondre à des pourcentages de faux positifs assez proches pour les deux marqueurs, voisins de 5 %. Une comparaison des antigènes est donc possible bien qu'une incertitude subsiste quant au risque de faux positifs exact associé à ces seuils.

2/ Au seuil de 30 u de CA 19.9 par ml.

Dans une population à l'effectif important, le laboratoire CENTOCOR a établi qu'au seuil de 30 u/ml de CA 19.9, 2 % des sujets normaux avaient une concentration élevée.

Une comparaison des deux marqueurs peut donc être envisagée aux seuils de 30 u/ml de CA 19.9 et de 5 ng/ml d'ACE pour lesquels 2 % des sujets normaux ont des concentrations élevées. Les populations de référence, étrangères, sont-elles représentatives des sujets normaux français ?

3/ Au seuil de 37 u de CA 19.9 par ml.

Ce seuil est proposé par CENTOCOR en raison du très faible risque de faux positifs, inférieur à 0,5 %. Le seuil d'ACE, pour lequel le risque est équivalent, est inconnu. Ce choix exclurait donc toute comparaison entre les deux antigènes.

En pratique, les deux premiers choix exposés semblent possibles ; ils paraissent, par ailleurs, compatibles entre eux :

- 23,8 u/ml de CA 19.9 et 3,2 ng/ml d'ACE, associés à un risque de 5 % environ ;
- 30 u/ml de CA 19.9 et 5 ng/ml d'ACE, avec un risque bien défini de 2 %.

Dans la discussion, le choix d'un risque de faux positifs limité à 2 % semble intéressant. Aussi, après avoir discuté les cas dont les concentrations sont situées entre les deux seuils de positivité, nos conclusions porteront-elles sur les résultats relatifs aux seuils de 30 u/ml de CA 19.9 et de 5 ng/ml d'ACE.

II - INTERET DIAGNOSTIQUE.

1/ Les concentrations du CA 19.9 et de l'ACE sont-elles influencées par une affection gastro-intestinale bénigne ?

1.1/ Le CA 19.9.

a/ Colites.

Si le pourcentage de positivité des colites est élevé, 43 %, au seuil de 23,8 u/ml, il est nul au seuil de 30 u/ml (tableau 14). La colite influence donc certainement la concentration du CA 19.9, mais les valeurs ne sont que modérément augmentées. En fixant le seuil de positivité à 30 u/ml, cette affection pourrait ne pas être source de faux diagnostics positifs de cancer. Nos résultats confirment donc ceux des statistiques américaines (20) où seuls 2 % de la pathologie inflammatoire colique présentent des concentrations supérieures à 37 u/ml.

Par ailleurs, il faut remarquer que deux des trois cas de colite aux concentrations modérément augmentées sont anciennes, leur évolution étant supérieure à 16 ans. Si l'on calcule les moyennes des concentrations des colites évoluant depuis moins ou plus de 10 ans, on obtient les chiffres suivants :

- 14 u/ml, moins de 10 ans,
- 27 u/ml, plus de 10 ans.

La concentration du CA 19.9 semble donc corrélée à l'ancienneté de la colite.

b/ Cirrhoses.

Quant aux pourcentages de positivité des cirrhoses, ils varient peu

avec le seuil considéré : de 64 à 55 %. Plus d'une cirrhose sur deux, toujours éthylique, a une concentration supérieure à 30 u/ml.

Ces résultats confirment ceux de J.P. CHATAL (16) qui observe 38 % de concentrations supérieures à 25 u/ml dans un échantillon de 37 cirrhoses éthyliques.

Peut-être existe-t-il une corrélation entre la concentration très élevée du CA 19.9 et le nombre de décompensations de la cirrhose, puisque les deux cas de cirrhose présentant au moins 10 décompensations ont les concentrations les plus élevées de notre étude.

Dans notre petit échantillon, cette constatation peut, bien sûr, être le fruit du hasard.

Par contre, il est bien établi que la cirrhose, probablement lorsqu'elle est d'origine éthylique, est source de nombreux faux positifs.

c/ Autres pathologies digestives bénignes.

Enfin, deux cas isolés, sources de faux positifs, sont à signaler : un cas de gastrite, dont la concentration est à 39,5 u/ml, et un cas d'hépatite virale B à 57 u/ml. Par conséquent, 2 sur 31 cas d'affections gastro-intestinales bénignes, soit 6 % -les cas de cirrhose étant exclus- sont positifs. Les statistiques américaines (20) ne signalent que 2 % au maximum de positifs au seuil de 37 u/ml. Le petit nombre de cas que nous avons étudiés ne permet pas d'interpréter une si faible variation de pourcentage.

1.2/ Comparaison du CA 19.9 et de l'ACE.

a/ Cirrhoses.

Comme l'illustrent les figures 8 et 9, la pathologie cirrhotique

est à isoler des autres affections bénignes : les concentrations moyennes du CA 19.9 comme de l'ACE dans cette affection, sont supérieures aux seuils de positivité.

Pour les cirrhoses, le pourcentage de cas positifs au seuil de 3,2 ng/ml d'ACE (73 %), est supérieur au seuil équivalent en CA 19.9 de 23,8 u/ml (64 %). Mais le choix d'un seuil de positivité légèrement plus élevé réduit de moitié le nombre des cas positifs pour l'ACE, alors que le nombre de faux positifs pour le CA 19.9 varie peu : de 64 % à 55 % (tableau 14). La concentration du CA 19.9 serait peut-être plus influencée par la cirrhose que ne l'est celle de l'ACE.

Les données de la littérature sont en accord avec les pourcentages que nous observons pour l'ACE au seuil de 5 ng/ml, puisqu'elles admettent que 40 à 50 % des cirrhoses éthyliques sont positives (6 - 91 - 71).

b/ Autres pathologies digestives bénignes.

Quant aux autres affections digestives bénignes, elles n'influencent que peu les concentrations des deux marqueurs puisqu'aux seuils de 30 u/ml de CA 19.9 et de 5 ng/ml d'ACE, les pourcentages de positivité sont bas. Signalons deux cas isolés positifs en CA 19.9, une gastrite et une hépatite, et un cas de polype positif pour l'ACE. A des seuils de positivité moins élevés, l'ACE est source de plus de cas de faux positifs que le CA 19.9. Ceci ne contredit pas les données établies puisque des concentrations modérément élevées d'ACE sont associées à des polypes (24), colites (72 - 41), gastrites atrophiques et ulcères gastriques (19 - 4), pancréatites alcooliques (21 - 52) et peut-être oesophagites (34) si l'élévation n'est pas reliée, pour cette dernière affection, à l'intoxication éthylo-tabagique souvent associée. Ces intoxications sont, en effet, à elles seules, responsables d'élévation de la concentration de l'ACE (94 - 91).

c/ Spécificité vis-à-vis des cancers digestifs.

Globalement, la comparaison des chiffres de spécificité des deux marqueurs vis-à-vis des cancers digestifs, aux deux seuils étudiés (0,76 ou 0,86 pour le CA 19.9 contre 0,69 ou 0,90 pour l'ACE), permet de conclure que le CA 19.9 n'est pas plus spécifique que l'ACE.

Cependant, la répartition des faux positifs n'est pas identique pour les deux antigènes. En effet, si 21 cas d'affections bénignes ont une concentration d'ACE ou de CA 19.9 positive aux seuils de 3,2 ng/ml et de 23,8 u/ml, seuls 6 cas sont positifs pour les deux antigènes. A 5 ng/ml et 30 u/ml, les résultats sont similaires avec 11 cas positifs en ACE ou CA 19.9 et 2 cas positifs en ACE et CA 19.9.

Ce faible recouvrement des cas de faux positifs explique la médiocre spécificité du couple CA 19.9 - ACE : 0,57 ou 0,78, selon le seuil retenu (tableau 15). En raison de ces chiffres, le choix de seuils de positivité à 30 u/ml de CA 19.9 et de 5 ng/ml d'ACE semble préférable en clinique.

2/ Les concentrations de CA 19.9 et d'ACE sont-elles influencées par la pathologie pulmonaire ?

Il était intéressant d'étudier la spécificité du CA 19.9, non pas uniquement dans le cadre de la pathologie digestive, mais également en se référant à des cancers fréquents, tels que les cancers pulmonaires et à une affection pulmonaire courante : la bronchite chronique.

2.1/ Le CA 19.9.

Globalement, la pathologie pulmonaire bénigne ou maligne ne semble

pas s'accompagner de concentrations très élevées du CA 19.9. Selon le seuil de positivité retenu, la sensibilité vis-à-vis des affections pulmonaires ne serait que de 0,19 ou 0,06, et même moindre si l'on attribue à la cirrhose présentée par l'un des patients atteints de cancer pulmonaire la concentration subnormale que l'on observe (tableau M).

Il faut remarquer que les deux cas de cancer à la concentration subnormale sont de type malpighien et qu'aucun d'eux n'est au stade IV, alors que le cas d'adéno-carcinome pulmonaire, au stade IV, a une concentration normale.

Rappelons que le CA 19.9 a été mis en évidence au niveau des tissus pulmonaires inflammatoires et cancéreux de tous types histologiques (2), qu'au niveau sérique aucun résultat n'a été publié, et que l'intoxication tabagique n'influencerait pas la concentration sérique du CA 19.9 (63).

Il semble licite, dans notre étude, en l'absence de tout autre contexte, d'attribuer à la pathologie pulmonaire au moins 1 cas (6 %) de positivité, au seuil de 30 u/ml. Il s'agit d'un cas de bronchite chronique.

La spécificité du CA 19.9 vis-à-vis de l'appareil digestif n'est donc pas absolue.

2.2/ Comparaison du CA 19.9 et de l'ACE.

Si nous avons retenu pour le CA 19.9 un cas de bronchite chronique positif à une concentration un peu supérieure à 30 u/ml, aucun cas de bronchite chronique n'est positif en ACE, même au seuil de 3,2 u/ml.

Par contre, la comparaison est différente pour les cancers pulmonaires. Si les pourcentages de positivité chutent de 60 % à 20 % lorsque l'on passe du seuil de 3,2 à celui de 5 ng/ml, il subsiste des cas positifs en ACE, dont l'un, au stade IV, a une concentration très élevée. On remarque qu'aucun cancer malpighien n'a de concentration supérieure à 5 ng/ml, aucun

d'eux, au stade IV, n'est associé à une concentration pathologique, même au seuil de 3,2 ng/ml.

Ces quelques données sont compatibles avec les résultats de la littérature, c'est-à-dire qu'une concentration d'ACE élevée n'est pas toujours retrouvée dans les cancers au stade IV, mais qu'elle indique souvent un cancer étendu ou ayant des métastases (17 - 33).

Quant à la valeur de la concentration : si, faiblement élevée, elle peut faire discuter une affection pulmonaire bénigne, emphysème, bronchite, tuberculose, 2 à 3 fois supérieure au seuil de positivité, elle indique en général un cancer (33 - 136).

La comparaison des deux marqueurs révèle donc que, si l'ACE peut entrer dans le bilan diagnostique des cancers pulmonaires, le CA 19.9 n'y serait d'aucune utilité. Par contre, la meilleure spécificité du CA 19.9 vis-à-vis de l'appareil digestif est un point intéressant.

3/ Etude comparative de l'intérêt diagnostique du CA 19.9 et de l'ACE dans les cancers digestifs.

3.1/ Carcinomes colo-rectaux.

a/ Le CA 19.9

Quel que soit le seuil de positivité retenu, 23,8 ou 30 u/ml, notre échantillon de 12 cas de cancer a un pourcentage de positivité à 58 %.

La relation entre le pourcentage de positivité et le degré d'extension tumorale est nette puisque 88 % des cancers au stade C ou D sont positifs et 0 % au stade A ou B. De même, une corrélation entre la concentration et le degré d'extension semble exister. En effet, les deux cas de cancer au stade C ont des concentrations de CA 19.9 inférieures à 70 u/ml, alors que les 5 cas de cancer positifs au stade D ont des concentrations supérieures à 80 u/ml.

Les données de la littérature ne contredisent pas nos résultats.

Si les premières études de H. KOPROWSKI (63), relatives aux stades avancés de cancers colo-rectaux, montraient des pourcentages de positivité très élevés : 72 %, les dernières données (20) révèlent qu'ils sont moindres : 46 % pour les stades avancés, et faibles : 8 % pour les stades localisés.

Nous ne pouvons pas étudier, dans notre échantillon, l'influence du degré de différenciation tumorale sur la concentration, puisque tous les cas sont des adéno-carcinomes différenciés.

Il nous semble important de préciser l'intérêt diagnostique du CA 19.9 dans le dépistage de tumeurs pouvant encore bénéficier d'un geste chirurgical à visée curative. Seuls deux des 4 cas pour lesquels un tel geste a été réalisé, ont une concentration pathologique.

b/ Comparaison du CA 19.9 et de l'ACE.

. **Pourcentages de positivité.**

Les pourcentages de positivité, globale ou relative à chaque stade, sont peu différents. En effet, au seuil de 5 ng/ml d'ACE, où, en clinique, il semble possible de discuter un cas de cancer, le pourcentage de positivité pour l'ACE est de 58 %, identique à celui du CA 19.9 au seuil équivalent de 30 u/ml. Il est également identique, pour les stades A et B (0 %), comme pour les stades C et D (88 %) dans les deux marqueurs, mais le CA 19.9 dépiste un cas supplémentaire de cancer au stade C. Remarquons toutefois que la concentration du CA 19.9, dans ce cas, est la plus faible de la série des concentrations positives, à 37 u/ml.

Nos résultats relatifs à l'ACE sont compatibles avec ceux de travaux récents portant sur plus de 1 000 cas (115 - 77 - 118) où :

- cas positifs au stade A : 15 à 20 %,
- cas positifs au stade B ou C : 30 à 50 %,
- cas positifs au stade D : 60 à 90 %.

Ils sont toutefois un peu moins bons que ceux publiés, ne faisant pas apparaître de différence significative entre l'intérêt diagnostique de l'ACE et du CA 19.9. Les données de la littérature feraient croire à des résultats meilleurs pour l'ACE que pour le CA 19.9.

. Concentrations sériques.

La même gradation des concentrations est à signaler, pour l'ACE comme pour le CA 19.9, selon le degré d'extension tumorale : au stade C, la concentration pathologique est à 20 ng/ml, alors qu'au stade D elle est toujours supérieure à 50 ng/ml.

. Recouvrement des résultats.

Le recouvrement des résultats positifs en ACE et CA 19.9 est étonnament important, intéressant 5 cas sur 6, tous stades confondus, et 2 cas sur 3 dans les stades B et C.

Cette notion n'est pas retrouvée par J.F. CHATAL (16) puisque, dans un groupe de 15 cas de cancers colo-rectaux aux stades A, B ou C, 2 cas seulement sont positifs en CA 19.9 et ACE, alors que 5 cas le sont en CA 19.9 et 5 autres cas en ACE.

J.F. CHATAL conclut donc à la complémentarité des dosages des deux antigènes.

Le faible effectif des deux échantillons pourrait être responsable de cette divergence de résultats.

Rappelons que, pour la pathologie colique bénigne, les cas positifs en CA 19.9 étaient différents de ceux positifs en ACE.

. Conclusion.

Vis-à-vis de la pathologie colo-rectale, le CA 19.9 ne paraît pas donner de meilleurs résultats que l'ACE dans le domaine diagnostique, les performances des deux antigènes étant similaires. L'intérêt du dosage simultané des deux antigènes ne nous paraît pas évident.

3.2/ Cancers gastriques.

a/ Le CA 19.9

Quel que soit le seuil de positivité retenu, 23,8 ou 30 u/ml, le pourcentage de positivité est de 64 % dans notre échantillon comprenant 11 cas de cancers.

Une corrélation entre le pourcentage de positivité et le degré d'extension tumorale est mise en évidence par les chiffres suivants :

- cancers au stade I ou II : 33 % de cas positifs,
- cancers au stade III ou IV : 75 % de cas positifs.

On note aussi une relation entre la concentration sérique du CA 19.9 et le degré d'extension, puisque les valeurs positives dans les stades III ou IV sont, 5 fois sur 6, très élevées, supérieures à 90 u/ml, alors que le cas positif dans les stades I ou II n'a qu'une concentration à 40 u/ml.

Peu d'études ont été publiées pour ce type de cancer :
B.C. DEL VILLANO (20) rapporte que 50 % des sujets d'un groupe comprenant 24 cas ont une concentration supérieure à 37 u/ml. Mais il ne précise pas les degrés d'extension tumorale de ces différents cas, ce qui rend la comparaison difficile avec notre travail.

Quant à l'influence du type histologique sur la concentration sérique, quelques remarques peuvent être formulées :

. un cas de carcinome "à cellules isolées" présente une concentration

négative ; or, le CA 19.9 a été rarement retrouvé au niveau des tissus non glandulaires (2) ;

. les deux adéno-carcinomes peu différenciés ou indifférenciés ont des concentrations positives, leurs valeurs étant comparables à celles des adéno-carcinomes différenciés au même stade.

Aucune influence du degré de différenciation des adéno-carcinomes sur la concentration ne peut donc être évoquée, d'après nos résultats.

b/ Comparaison du CA 19.9 et de l'ACE.

. Pourcentages de positivité.

Les pourcentages de positivité observés dans les stades III et IV, comme dans les stades I et II, sont meilleurs pour le CA 19.9 (75 % et 33 %) que pour l'ACE (63 % et 0 %). Remarquons que, pour l'ACE, le pourcentage de positivité fixé à 63 % ne serait que de 50 % si l'on tenait compte du fait que la concentration positive observée pour un cas de cancer au stade IV est peut-être à relier à la cirrhose éthylique associée.

On pourrait discuter le pourcentage de positivité des cancers gastriques particulièrement bas pour l'ACE dans notre échantillon. En effet, les études réalisées (13 - 15) montrent des pourcentages meilleurs : de 58 à 63 % dans les stades IV, et de 39 % à 49 % pour les autres stades, soit encore 55 % environ, tous stades confondus.

D'après les données de la littérature, l'ACE serait donc un peu plus sensible que le CA 19.9, avec un pourcentage de positivité global de 55 %, contre 50 % pour le CA 19.9.

Notre étude n'est pas en accord avec ces résultats. Toutefois, les effectifs peu importants des populations étudiées rendent la faible variation de pourcentage ininterprétable.

. **Concentrations sériques.**

Contrairement au CA 19.9, les concentrations de l'ACE ne sont pas corrélées au degré d'extension, dans nos résultats.

. **Influence de l'histologie.**

Comme pour le CA 19.9, nos résultats en ACE contredisent ceux de la littérature qui constatent qu'il n'est pas mis en évidence au niveau des tissus cancéreux gastriques peu différenciés (22 - 15). Ils notent également des concentrations sériques plus faibles dans les types cellulaires indifférenciés que différenciés pour un même degré d'extension tumorale.

Or, si le carcinome à "cellules isolées" de notre échantillon a une concentration négative, les deux cas d'adéno-carcinomes peu différenciés ont des concentrations positives, et l'un d'entre eux présente même la concentration la plus élevée de notre série.

. **Recouvrement des résultats.**

Comme pour les cancers coliques, tous les cas positifs en ACE le sont aussi en CA 19.9. Le dosage couplé des deux antigènes n'améliorerait donc pas la sensibilité du diagnostic sérologique (tableau 5).

. **Conclusion.**

Si la sensibilité du CA 19.9 paraît meilleure que celle de l'ACE, sa spécificité ne l'est pas : sur les 5 cas de pathologie gastrique bénigne, les deux marqueurs accusent chacun 1 faux positif, mais à un niveau proportionnellement plus élevé pour le CA 19.9 que pour l'ACE.

3.3/ Cancers pancréatiques.

a/ Le CA 19.9.

Les données de la littérature présentent le CA 19.9 comme un excellent marqueur des carcinomes pancréatiques. C'est un point essentiel lorsqu'on sait la difficulté à porter ce diagnostic.

Certains auteurs (30 - 57) ont comparé les différentes techniques et les moyens biologiques utilisés dans le bilan diagnostique de ces cancers.

Toutes les méthodes ont des pourcentages de faux positifs et de faux négatifs importants : 2 à 33 % de faux positifs, et 21 à 40 % de faux négatifs. Or, B.C. DEL VILLANO (20), dans une population de 80 cancers et 34 pancréatites, obtient, avec le dosage sérique du CA 19.9, les résultats suivants : 21 % de faux négatifs et 3 % de faux positifs. J.F. CHATAL (16), dans un groupe de 15 adéno-carcinomes pancréatiques, note 27 % de faux négatifs. Ces résultats montrent que le CA 19.9 est parfaitement concurrentiel avec les autres méthodes.

Nos résultats ne nous permettent pas de discuter réellement ces données. En effet, l'effectif de notre échantillon est trop réduit, le diagnostic anatomo-pathologique n'a été réalisé que dans 4 cas sur 7 retenus, les degrés d'extension sont rarement précisés. Ces quelques remarques reflètent bien la difficulté du diagnostic de ces tumeurs : si nous ne disposons que d'un si petit nombre de cas, c'est faute de preuves diagnostiques et non pas de cas suspectés.

Les quelques résultats obtenus indiquent qu'au seuil de 23,8 comme de 30 u/ml, 3 cas sur 7 sont positifs, soit 43 % d'entre eux, ce qui est peu. Rappelons que B.C. DEL VILLANO obtient 79 % de cas positifs. Il faut préciser que deux concentrations positives sur les trois obtenues sont relatives à des cancers pour lesquels nous n'avons pas de preuves anatomo-pathologiques.

Les valeurs positives sont supérieures à 50 u/ml, alors que J.P. CHATAL (16) observe 11 cas positifs sur 15 cas de cancers, soit 73 %, aux

concentrations supérieures à 200 u/ml. Seul l'un de nos cas de cancer atteint peut-être cette valeur élevée.

b/ Comparaison du CA 19.9 et de l'ACE.

. Pourcentages de positivité.

Il est un peu meilleur pour l'ACE (57 %) que pour le CA 19.9 (43 %) dans notre étude, mais, là encore, nos résultats sont moins bons que ceux de la littérature (141 - 52 - 57), où 75 à 85 % des cas de cancer sont positifs pour l'ACE.

. Concentrations sériques.

Nous sommes étonnée des valeurs pathologiques modérément élevées, d'ACE comme de CA 19.9. Toutes les concentrations, dont deux sont relatives à des stades IV, sont comprises entre 5 et 25 ng/ml.

Les travaux publiés (76 - 143 - 52) signalent des concentrations positives, peu élevées dans les stades localisés, plus élevées dans les cancers étendus, et très importantes en cas de métastases. Nos résultats ne confirment donc pas, pour le CA 19.9 comme pour l'ACE, les données de la littérature.

. Recouvrement des résultats.

Contrairement à ce qui était observé pour les cancers colo-rectaux et gastriques, seuls 2 cas de cancers pancréatiques sont positifs pour les deux marqueurs, alors que 5 cas le sont pour l'un ou l'autre des antigènes. La détermination couplée des concentrations pour l'ACE et le CA 19.9 améliore donc la sensibilité du diagnostic biologique. Elle passe de 0,43 ou 0,57 à 0,71.

. Conclusion.

La sensibilité des deux antigènes semble donc décevante, même si le couple biologique CA 19.9 - ACE paraît plus intéressant que chacun d'eux.

De plus, en dépit d'une bonne spécificité des deux marqueurs dans notre étude, il faudra se méfier, dans la pathologie bénigne pancréatique, de l'association fréquente d'une hépatopathie qui influence les concentrations de CA 19.9 comme d'ACE. Les concentrations positives, moyennement élevées dans notre étude, des cas de cancers ne pourraient pas être distinguées de celles des cirrhoses, par exemple.

3.4/ Autres cancers (oesophage, foie et voies biliaires).

a/ Le CA 19.9

Très peu de publications concernent ces localisations cancéreuses. B.C. DEL VILLANO (20) observe 49 % d'hépatomes positifs au seuil de 37 u/ml dans une population de 94 cas. Sur 4 cas, nous n'obtenons qu'une concentration positive à 37,5 u/ml que nous ne pouvons attribuer de façon certaine à l'hépatome puisqu'une cirrhose éthylique est associée.

Aucune concentration pathologique n'est retrouvée dans les carcinomes malpighiens de l'oesophage. Est-ce à relier au type histologique, malpighien ? Rappelons que les 8 cas de cancers pulmonaires malpighiens étaient négatifs au seuil de 30 u/ml. Ceci incite à associer négativité et type malpighien.

Pour le cancer des voies biliaires, signalons le type histologique peu différencié de ce carcinome au stade IV et la concentration sérique très élevée pour le CA 19.9.

b/ Comparaison du CA 19.9 et de l'ACE.

Notre étude indique le manque d'intérêt diagnostique des deux mar-

queurs dans la pathologie maligne oesophagienne. Il est surprenant qu'aucun cas ne soit positif en ACE, 40 à 60 % des cas rapportés dans la littérature l'étant (16 - 34).

Cette divergence est sans grande importance puisque l'ACE n'est, en général, que modérément élevé, comme dans les hépatopathies éthyliques (93 - 108), l'intoxication alcoolique chronique (13) et les oesophagites (34), rendant souvent ininterprétables les positivités retenues.

Si la concentration du CA 19.9 dans le cancer de la voie biliaire est très pathologique, la concentration observée pour l'ACE l'est faiblement, en dépit : du degré d'extension avancée et de l'obstruction de la voie biliaire souvent cause d'élévation de l'ACE (71 - 78).

Les deux antigènes, en raison de leur manque de spécificité surtout, mais aussi, dans notre étude, de leur faible sensibilité, semblent présenter peu d'intérêt dans les cas d'hépatome. Rappelons toutefois que, pour l'ACE, 65 à 85 % des cas sont positifs dans la littérature (93 - 56 - 34), donc plus de cas que pour le CA 19.9 (49 %) (20).

c/ Comparaison du CA 19.9 et de l'αFP dans les hépatomes.

Il nous a semblé intéressant de comparer le nouvel antigène tumoral au marqueur habituel des hépatomes. Les pourcentages de positivité attribués à l'αFP dans cette affection varient selon les auteurs entre 50 et 100 % (27 - 69 - 128), contre 49 % pour le CA 19.9 (20). Notre très petit échantillon ne montre que deux résultats positifs sur 4, contre un seul cas faiblement positif pour le CA 19.9.

Il est important d'insister sur les concentrations normales d'αFP rencontrées dans nos 11 cas de cirrhoses, alors que 7 cas sont positifs en CA 19.9.

En revanche, des concentrations moyennement élevées d'α FP sont à

signaler dans 3 cas sur 6 d'hépatite, contre seulement 1 cas positif en CA 19.9.

Globalement, la spécificité de l'αFP (0,82) est bien meilleure que celle du CA 19.9 (0,53). L'utilisation du CA 19.9 comme marqueur diagnostique du cancer du foie n'est donc pas justifiée.

III - QUELQUES REMARQUES à PROPOS de l'INTERET PRONOSTIQUE et du "SUIVI" des CANCERS OPERES.

1/ Intérêt pronostique.

Nous nous contenterons de constater que, tout au long de notre étude, une corrélation a été mise en évidence entre le degré d'extension tumorale et la concentration sérique du CA 19.9. Les valeurs les plus élevées correspondent en général à des stades avec métastases. Ceci apparaît dans le tableau 18 qui indique, pour différentes tranches de concentrations du CA 19.9, l'effectif correspondant de cancers colo-rectaux, gastriques ou pancréatiques.

Tableau 18

	Concentration du CA 19.9 en u/ml			
	inf. à 30	30 à 50	50 à 100	sup. à 120
stade D ou IV	2		4	7
stade C ou III	1	2	1	
stades B et A ou II et I	5	1		

Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'influence du degré de différenciation de l'adéno-carcinome, sur la concentration sérique du CA 19.9.

2/ Surveillance des cancers opérés.

Remarquons que le tableau 14 des données pré- et post-opératoires expose :

- un cas de chirurgie palliative chez un patient ayant une concentration pathologique de CA 19.9 comme d'ACE,

- deux cas de chirurgie curative chez des patients présentant des concentrations normales de CA 19.9, mais pathologiques dans un cas sur deux, d'ACE.

L'augmentation importante des concentrations post-opératoires du cas de chirurgie palliative amène à se demander si c'est l'évolution de la tumeur, sur un mode métastatique dans le cas présent, qui est responsable du doublement de la concentration en 15 jours, ou si la manipulation per-opératoire de la tumeur en est responsable ?

L'un des cas de chirurgie curative est ininterprétable, CA 19.9 et ACE étant et restant à des concentrations négatives.

L'autre cas peut permettre la constatation de la négativation de l'ACE et de la diminution parallèle de la concentration du CA 19.9.

Ces résultats sont, bien sûr, trop isolés pour que l'on puisse en tirer des conclusions. Cependant, le parallélisme de l'évolution des deux marqueurs dans les 3 cas étudiés ne permet pas d'attribuer une quelconque supériorité au CA 19.9 par rapport à l'ACE.

*
* *

UNIVERSITE de DIJON

Thèse soutenue par

Madame Dominique CRIMET-MONTANGE

CONCLUSIONS

Lorsqu'en novembre 1982 nous nous sommes proposés d'étudier l'intérêt diagnostique comparatif du CA 19.9 et de l'ACE dans les cancers digestifs, nous ne disposions que des études américaines préliminaires présentant ce nouvel antigène CA 19.9 comme un marqueur tumoral spécifique des adénocarcinomes digestifs, d'intérêt diagnostique. Depuis les études bio-cliniques de H.F. SEARS (111) et B.C. DEL VILLANO (20), et histologiques de B.F. ATKISON (2), relatives à la sensibilité et à la spécificité de ce nouveau marqueur vis-à-vis des cancers digestifs, le dosage sérique du CA 19.9 est présenté comme un examen biologique d'intérêt diagnostique pour les cancers pancréatiques et comme un moyen de surveillance, complémentaire à l'ACE, des cancers colorectaux opérés.

Nos résultats confirment le manque d'intérêt diagnostique du CA 19.9 pour les cancers colo-rectaux, puisque la sensibilité du dosage est médiocre pour les tumeurs localisées.

Quant à la surveillance par le CA 19.9 comme examen complémentaire à l'ACE, de ces cancers opérés, elle n'est concevable que s'il existe des cas positifs pour le CA 19.9 et négatifs pour l'ACE. Dans notre étude, seul un cas sur douze présente ce type de résultats, alors que J.F. CHATAL en observe trois cas sur 15 cas. On pourrait donc espérer obtenir, avec le dosage couplé du CA 19.9 et de l'ACE, une méthode de surveillance simple d'un plus grand

nombre de cas de cancers colo-rectaux opérés.

Par contre, nous ne retrouvons pas l'intérêt diagnostique décrit pour les cancers pancréatiques. Cependant, nous n'avons pu l'étudier que sur un échantillon de 7 cas de cancers.

Nous constatons également que la sensibilité du CA 19.9 pour les cancers gastriques est un peu meilleure que celle de l'ACE, mais l'intérêt diagnostique des tumeurs localisées reste faible et un doute existe sur la spécificité de l'antigène pour cette localisation.

L'intérêt diagnostique pour les autres localisations cancéreuses nous paraît nul. En effet, la spécificité du CA 19.9 est très mauvaise pour les hépatomes, la cirrhose éthylique sur laquelle se greffent en France ces tumeurs influençant fortement la concentration. De même, les tumeurs malpighiennes rencontrées dans les cancers de l'oesophage, et les cancers pulmonaires qui n'avaient pas été étudiés jusqu'à présent, ne semblent pas sécréter de CA 19.9 puisque le pourcentage de positivité est nul.

D'après notre étude, ce nouveau marqueur tumoral paraît donc plus spécifique des affections digestives que ne l'est l'ACE, la pathologie pulmonaire bénigne ou maligne n'influençant que peu la concentration sérique. Par contre, sa spécificité pour les adéno-carcinomes digestifs n'est pas meilleure que celle de l'ACE, la cirrhose éthylique essentiellement influençant au moins autant sa concentration que celle de l'ACE.

Le pourcentage de positivité observé pour les adéno-carcinomes digestifs est comparable pour le CA 19.9, 56 %, et pour l'ACE, 48 %. L'intérêt diagnostique du CA 19.9 vis-à-vis des adéno-carcinomes digestifs sans métastase est limité, puisque 3 cas sur 8 sont positifs, mais un peu meilleur que celui de l'ACE, pour lequel 1 cas sur 8 est positif.

Le Président
de la Thèse

VU et permis d'imprimer
DIJON, le 16 novembre 1983

Le Doyen

J.P. DIDIER

BIBLIOGRAPHIE

1 AMZALLAG E., PICCIOLI N., BRY F.

Introduction à la statistique.
Ed. Hermann, Paris (1978), Collection Méthodes.

2 ATKINSON B.F., ERNST C.S., HERLYN M., STEPLEWSKI Z., SEARS H.F., KOPROWSKI H.

Gastrointestinal cancer associated antigen in immunoperoxydase assay.
Cancer Res. (1982) 42, 4820-4823.

3 BARKIN J.S., KALSER M.H., KAPLAN R., REDLHAMMER D., HEAL A.

Initial levels of CEA and their rate of change in pancreatic carcinoma following surgery, chemotherapy and radiation therapy.
Cancer (1978) 42, 1472-1476.

4 BEKHTI A., COLLETTE J., FRANCHIMONT P.

L'antigène carcinoembryonnaire dans les affections digestives.
Arch. Fr. Mal. App. Dig. (1975) 64, 399-406.

5 BOLTON A.E., HUNTER W.M.

The labeling of proteins to high specific radioactivities by conjugation to a ^{125}I-containing acylating agent. Application to the radioimmunoassay with an appendix on the preparation method by J. Rudinger and U. Ruegg.
Biochem. J. (1973) 133, 529-539.

6 BOOTH S.N., KING J.P.G., LEONARD J.C. et al.

Serum carcinoembryonic antigen in clinical disorders.
Gut (1973) 14, 794-799.

7 BOOTH S.N., JAMIESON G.C., KING J.P.G., LEONARD J., OATES G.D., DYKES P.W.

Carcinoembryonic antigen in management of colorectal carcinoma.
Brit. Med. J. (1974) 4, 183-191.

8 BROCKHAUS M., MAGNANI J.L., BLASZCZYK M.

Monoclonal antibodies directed against the human Le blood group antigen.
J. Biol. Chem. (1981) 256, 13223-13225.

9 BRONSTEIN B.R., STEELE G., ENSMINGER W., KAPLAN W.D., LOEWENSTEIN M.S.

The use and limitations of serial plasma carcinoembryonic antigen (CEA) levels as a monitor of changing metastatic liver tumor volume in patients receiving chemotherapy.
Cancer (1980) 46, 266-272.

10 BULLEN A.W., LOSOWSKY M.S., CARTER S., PATEL S., MUNRO-NEVILLE A.

Diagnostic usefulness of plasma carcinoembryonic antigen levels in acute and chronic liver disease.
Gastroenterology (1977) 73, 673-678.

11 BURNET F.M.

The clonal selection theory of acquired immunity.
Ed. Cambridge University Press, Cambridge (1959).

12 BURTIN P., MARTIN E., SABINE M.C., VON KLEIST S.

Immunological study of polyps of the colon.
J. Nat. Cancer Inst. (1972) 48, 25-32.

13 de CERTAINES J., GROSSETTI O., BERNARD A.M., LAUNOIS B.

L'antigène CEA dans les cancers de l'oesophage et de l'estomac.
Archives Médicales de l'Ouest (1981) 13, 419-421.

14 CHANG T.H., STEPLEWSKI Z., SEARS H.F., KOPROWSKI H.

Detection of monoclonal-defined colorectal carcinoma by solid-phase binding inhibition radioimmunoassay.
Hybridoma (1981) 1, 37-45.

15 CHATAL J.F., DEDIEU P., LEMEVEL B.P., HELARY J., GUIHARD D., SALARD J.L.

Intérêt et limites du dosage du CEA dans les cancers de l'oesophage et de l'estomac.
Bull. Cancer (1976) 63, 4, 531-540.

16 CHATAL J.F., RICOLLEAU G., KREMER M., CURTET C., FUMOLEAU J.Y.

Intérêt diagnostique comparé du radio-immuno-dosage de l'antigène CEA et de l'antigène CA 19.9 isolé par un anticorps monoclonal.
Gastro.Entéro. Clin. et Biol. (1983) 7, 25A.

17 CONCANNON J.P., DALBOW M.H., HODGSON S.E., HEADINGS J.J., MARKOPOULOS E., MITCHELL J., CUSHING W.J.

Prognostic value of preoperative CEA plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma.
Cancer (1978) 42, 1477-1483.

18 COTTON R.G., MILSTEIN C.

Letter : Fusion of two immunoglobulin producing myeloma cells.
Nature (1973) 244, 42-43.

19 DEDIEU P., CHATAL J.F., GIBON M., GAILLARD F., LEDUC J.L., PERRIN D., MINICONI P.

Le dosage de l'antigène carcinoembryonnaire dans le bilan et la surveillance des cancers de l'estomac.
Gastroenterol. Clin. Biol. (1977) 1, 415-424.

20 DEL VILLANO B.C., BRENNAN S., BROCK P., BUCHER C., LIN V.

Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19.9.
Clin. Chem. (1983) 29, 549-552.

21 DELWICHE R., ZAMCHEK N., MARCON N.

Carcinoembryonic antigen in pancreatitis.
Cancer (1973) 31, 328-330.

22 DENK H., TAPPEINER G., ECKERSDORFER R., HOLZNER J.H.

Carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal and extra-gastrointestinal tumours and its relationship to tumour-cell differentiation.
Int. J. Cancer (1972) 10, 262-272.

23 DENT P.B., MC CULLOCH P.B., WESLEY-JAMES O., MAC LAREN R., MUIRHEAD W., DUNNETT C.W.

Measurement of carcinoembryonic antigen in patients with bronchogenic carcinoma.
Cancer (1978) 42, 1484-1491.

24 DOOS W.G., WOLFF W.I., SHINYA H., DECHABON A., STENGER R.J., GOTTLIEB L.S. and ZAMCHECK N.

CEA levels in patients with colorectal polyps.
Cancer (1975) 36, 1996-2003.

25 DUKES C.E.

The classification of cancer of the rectum.
J. Patho. (1932) 35, 323-332.

26 DUKES C.E., BUSSEY H.J.R.

The spread of rectal cancer and its effects on prognosis.
Brit. J. Cancer (1958) 12, 309-320.

27 EGAN M.L., ENGVALL E., RUOSLAHTI E.I., TOOD C.W.

Detection of circulating tumor antigens.
Cancer (1977) 44, 458-466.

28 EVANS J.T., MITTELMAN A., CHU M., HOLYOKE E.D.

Pré and post-operative uses of CEA.
Cancer (1978) 42, 1419-1421.

29 EY P.L., PROWSE S.J., JENKIN C.R.

Isolation of pure Ig G1, Ig G2a, and Ig G2b immunoglobulins from mouse serum using protein A-Sepharose.
Immunochemistry (1978) 15, 429-436.

30 FITZGERALD P.J., FORTNER J.G., WATSON R.C., SCHWATZ M.L., SHERLOCK P.

The value of diagnostic aids in detecting pancreas cancer.
Cancer (1978) 41, 868-879.

31 FUKS A., BANJO C., SHUSTER J., FREEDMAN S.O., GOLD P.

Carcinoembryonic antigen (CEA) : molecular biology and clinical significance.
Biochim. Biophys. Acta (1974) 417, 123-152.

32 GABAR P. et BURTIN P.

Analyse immuno-électrophorétique. Ses applications aux liquides biologiques.
Ed. Masson, Paris (1960).

33 GAUTIER H., HUGUENIN P., LEDEDENTE A., MORIN P., PARROT R.

Etude du dosage de l'ACE dans les cancers bronchiques non traités. Rapport entre taux sériques et extension.
Bull. Cancer (1976) 63, 4, 699-704.

34 GIBON, M., DEDIEU P., DEWANNIEUX J., DAVELUY P., CHATAL J.F., MUSSINI-MONTPELLIER J., MINICONI P.

Antigène carcinoembryonnaire. Intérêt dans le bilan et la surveillance des cancers de l'oesophage.
Med. Chir. Dig. (1980) 9, 201-204.

35 GOLD P. and FREEDMAN S.O.

Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques.
J. Exp. Med. (1965) 121, 439-462.

36 GOLD P., FREEDMAN S.O.

Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system.
J. Exp. Med. (1965) 122, 467-481.

37 GOLD P., KRUPEY J., ANSARI H.

Position of the carcinoembryonic antigen of the human digestive system in ultrastructure of tumor cell-surface.
J. Nat. Cancer Inst. (1970) 45, 219-225.

38 GOLD P., SHUSTER J., FREEDMAN S.O.

Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical medicine.
Cancer (1978) 42, 1399-1405.

39 GOSLIN R., STEELE G., MAC INTYRE J.

The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers.
Ann. Surg. (1980) 192, 747-751.

40 GOSLIN R., O'BRIEN M.J., STEELE G.

Correlation of plasma CEA and CEA tissue staining in poorly differentiated colorectal cancer.
Am. J. Med. (1981) 71, 246-253.

41 GREENSTEIN A.J., PANVELLIWALLA D.K., KATZ B., HEIMANN T.M., DONNELLY J., PERTSIMLIDIS D., GELLER S., SMITH H., AUFSES A.H.

Tissue carcinoembryonic antigen, dysplasia and disease duration in colonic inflammatory bowel disease.
Am. Journal of Gastroenterology (1982) 77, 212-215.

42 HAAGENSEN D.E., KISTER S.J., VANDEWOORDE J.P., GATES J.B., SMART E.K.

Evaluation of carcinoembryonic antigen as a plasma monitor for human breast carcinoma.
Cancer (1978) 42, 1512-1519.

43 HAKOMORI S., ANDREWS H.D.

Sphingoglycolipids with Leb activity, and the co-presence of Lea-, Leb-glycolipids in human tumor tissue.
Biochim. Biophys. Acta (1970) 202, 225-228.

44 HANSSON G.C., KARLSON K.A., LARSON G., MC KIBBIN J.M., BLASZCZYK M., HERLYN M., STEPLEWSKI Z., KOPROWSKI H.

Mouse monoclonal antibodies against human cancer cell lines with specificities for blood group and related antigens.
J. Biolog. Chem. (1983) 258, 4091-4097.

45 HERLYN D., KOPROWSKI H.

Ig G2a monoclonal antibodies inhibit human tumor growth through interaction with effector cells.
Proc. Natl. Acad. Sci, USA (1982) 79, 4761-4765.

46 HERLYN M., STEPLEWSKI Z., HERLYN D., KOPROWSKI H.

Colorectal carcinoma specific antigen : detection by means of monoclonal antibodies.
Proc. Natl. Acad Sci, USA (1979) 76, 1438-1442.

47 HERRERA M.A., CHU T.M., HOLYOKE E.D.

Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma.
Ann. Surg. (1976) 183, 5-9.

48 HERRERA M.A., CHU T.M., HOLYOKE E.D., MITTELMAN A.

CEA monitoring of palliative treatment for colorectal carcinoma.
Ann. Surg. (1977) 185, 23-30.

49 HORIBATA K. and HARRIS A.W.

Mouse myelomas and lymphomas in culture.
Expl. Cell. Res. (1970) 60, 61-70.

50 INSTITUT NATIONAL de la SANTE et de la RECHERCHE MEDICALE

Statistique des causes médicales de décès en 1978, tomes I et II.
Editions INSERM, Paris (1982).

51 IUPAC-IUB
COMMISSION on BIOCHEMICAL NOMENCLATURE

Eur. J. Biochem. (1977) 79, 11-21.

52 KALSER M.H., BARKIN J.S., REDLHAMMER D., HEAL A.

Circulating carcinoembryonic antigen in pancreatic carcinoma.
Cancer (1978) 42, 1468-1471.

53 KANAZAWA S., MORIKAWA S., HARADA T., YASUHIRA K., MATSUBARA Y.

Carcinoembryonic antigen producing cultured cell lines enable detection of autoantibodies in sera from patients with gastrointestinal cancer.
Cancer (1982) 50, 1775-1782.

54 KARLSSON K.A., LARSON G.

Molecular characterization of rich source of epithelial blood-group glycolipids.
F.E.B.S. Lett. (1978) 87, 283-287.

55 KEARNEY J.F., RADBRUCH A., LIESEGANG B., RAJEWSKI K.

A new mouse myeloma cell line that has lost immunoglobulin expression but permits the construction of antibody-secreting hybrid cell lines.
J. Immunol. (1979) 123, 1548-1550.

56 KHOO S.K., WARNER N.L., LIE J.T., MAC KAY I.R.

Carcinoembryonic antigen activity of tissue extrats.
A quantitative study of malignant and benign neoplasms, cirrhotic liver normal adult and foetal organs.
Int. J. Cancer (1973) 11, 681-687.

57 KLAVINS J.V.

Tumor markers of pancreatic carcinoma.
Cancer (1981) 47, 1597-1601.

58 KOHLER G., MILSTEIN C.

Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.
Nature (1975) 256, 495-497.

59 KOHLER G., MILSTEIN C.

Derivation of specific antibody producing tissue culture and tumour lines by cell fusions.
Eur. J. Immunol. (1976) 6, 511-519.

60 KOPROWSKI H., GERHARD W., CROCE C.M.

Production of antibodies against influenza virus by somatic cell hybrids between mouse myeloma and primed spleen cells.
Proc. Natl. Acad. Sci, USA (1977) 74, 2985-2988.

61 KOPROWSKI H., STEPLEWSKI Z., HERLYN D., HERLYN M.

Study of antibodies against human melanoma produced by somatic cell hybrids.
Proc. Natl. Acad. Sci, USA (1978) 75, 3405-3409.

62 KOPROWSKI H., STEPLEWSKI Z., MITCHELL K., HERLYN M., HERLYN D., FUHRER P.

Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies.
Somatic Cell Genet. (1979) 5, 957-972.

63 KOPROWSKI H., HERLYN M., STEPLEWSKI Z., SEARS H.

Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma.
Science (1981) 212, 53-54.

64 KOPROWSKI H., BLASZCZYK M., STEPLEWSKI Z., BROCKHAUS M., MAGNANI J., GINSBURG V.

Lewis blood-type may affect the incidence of gastrointestinal cancer.
Lancet (1982) 1, 1332-1333.

65 KRUPEY J., GOLD P., FREEDMAN S.O.

Physico-chemical studies of the carcinoembryonic antigens of the human digestive system.
J. Exp. Med. (1968) 128, 387-398.

66 KUPCHIK M.Z., ZAMCHECK N.

Carcinoembryonic antigen(s) in liver diseases : II. Isolation from human cirrhotic liver and serum and from normal liver.
Gastroenterology (1972) 63, 95-101.

67 LACAINE F., HUGUIER M., GREMY F.

L'efficacité d'un examen à but diagnostique : de la donnée à la décision médicale.
La Nouv. Presse Méd. (1978) 7, 1451-1453.

68 LAEMMLI U.K.

Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4.
Nature (1970) 227, 680-685.

69 LEHMANN F.G., WEGENER T.

Carcinoembryonic Proteins, vol. I, p. 223-245.
Ed. F.G. Lehmann, Elsevier (1979).

70 LEIBOVITZ A., STINSON J.C., MC COMBS W.B., MC COY C.E., MAZUR K.C., MABRY N.

Classification of human colorectal adenocarcinoma cell lines.
Cancer Res. (1976) 36, 4562-4569.

71 LIVINGSTONE A.S., RAMPSON G.L., SHUSTER J., GOLD P. and HINCHLEY F.

Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of colorectal carcinoma.
Arch. Surg. (1974) 109, 259-264.

72 LOEWENSTEIN M.S., ZAMCHECK N.

Carcinoembryonic antigen and the liver.
Gastroenterology (1977) 72, 161-166.

73 LOEWENSTEIN M.S., ZAMCHECK N.

Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease states.
Cancer (1978) 42, 1412-1418.

74 LOGERFO P., KRUPEY J., HANSEN H.J.

Demonstration of an antigen common of several varieties of neoplasia.
New Engl. J. Med. (1971) 285, 352-360.

75 LOGERFO P., HERTER F.P.

Demonstration of tumor associated antigen in normal colon and lung.
J. Surg. Oncology (1972) 4, 1-7.

76 LOKICH J.J., CHAWLA P.L., SMITH E.H., ZAMCHECK N.

Carcinoma of the pancreas.
Detection and monitoring by CEA and ultrasonography.
Am. J. Gastroentero. (1974) 62, 481-487.

77 LUNDE O.C.H., HAVIG O.

Clinical significance of CEA in patients with adenocarcinoma in colon and rectum.
Acta Chir. Scand. (1982) 148, 189-193.

78 LURIE B.B., LOEWENSTEIN M.S., ZAMCHECK N.

Elevated carcinoembryonic antigen levels and biliary tract obstruction.
J.A.M.A. (1975) 233, 326-330.

79 MAC CARTNEY W.H., HOFFER P.B.

Carcinoembryonic antigen assay : an adjunct to liver scanning in hepatic metastases detection.
Cancer (1978) 42, 1457-1462.

80 MACH J.P., JAEGER P., BERTHOLET M.M., RUESEGGER C.H., LOOSLI, PETTAVEL, J.

Detection of recurrence of large-bowel carcinoma by radioimmuno assay of circulating carcinoembryonic antigen (CEA)
Lancet (1974) 2, 535-540.

81 MACH J.P., VIENNY H., JAEGER P., HALDEMANN B., EGELY R., PETTAVEL J.

Long term follow up of colo-rectal carcinoma patients by repeated CEA radioimmunoassays.
Cancer (1978) 42, 1439-1447.

82 MAC KAY A.M., PATEL S., STEVENS U., LAURENCE P.J., COOPER E.H., NEVILLE A.M.

Role of serial plasma CEA assays in detection of recurrent and metastatic colorectal carcinomas.
Br. Med. J. (1974) 4, 382-385.

83 MAGNANI J.L., NILSSON B., BROCKHAUS M.

The antigen of a tumor-specific monoclonal antibody is a ganglioside containing sialylated Lacto-N-fucopentaose II.
Fed. Proc. (1982) 41, 898.

84 MAGNANI J.L., BROCKHAUS M., SMITH D., GINSBURG V., BLASZCZYK M., MITCHELL K., STEPLEWSKI Z., KOPROWSKI H.

A monosialoganglioside is a monoclonal antibody-defined antigen of colon carcinoma.
Science (1981) 212, 55-56.

85 MAGNANI J.L., NILSSON B., BROCKHAUS M., ZOPF D., STEPLEWSKI Z., KOPROWSKI H., GINSBURG V.

A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated Lacto-N-fucopentaose II.
J. Biol. Chem. (1982) 257, 14365-14369.

86 MAIOLINI R. and MASSEYEFF R.

A sandwich method of enzyme immunoassay.
J. Immunol. Methods (1975) 8, 223-234.

87 MARTIN E.W., KIBBEY W.E., DI VECCHIA L., ANDERSON G., CATALANO P., MINTON J.P.

Carcinoembryonic antigen clinical and historical aspects.
Cancer (1976) 37, 62-81.

88 MARTIN E.W., JAMES K.K., HURTUBISE P.E., CATALANO P., MINTON J.P.

The use of CEA as an early indicator for gastrointestinal tumor recurence and second look procedures.
Cancer (1977) 39, 440-446.

89 MARTIN F., MARTIN M.S.

Demonstration of antigens related to colonic cancer in the human digestive system.
Int. J. Cancer (1970) 6, 352-360.

90 MARTIN F., MARTIN M.S. and BOURGEAUX C.

Fetal antigens in human digestive tumors.
Europ. J. Cancer (1976) 12, 165-175.

91 MASSART J.P., MERIADEC B., KLEPPING C., MARTIN F.

Antigène carcinoembryonnaire, alcool et cirrhose.
Bull. Cancer (1976) 63, 4, 639-648.

92 MAYER R.J., GARNICK M.B., STEELE G.O., ZAMCHECK N.

Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer.
Cancer (1978) 42, 1428-1433.

93 MELIA W.M., JOHNSON P.J., CARTER S., MUNRO-NEVILLE A., WILLIAMS R.

Plasma carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of patients with hepatocellular carcinoma.
Cancer (1981) 48, 1004-1008.

94 MERIADEC B., DUCIMETIERRE P., SALARD J.L., RICHARD J.L., HENRY R.

Etude de l'influence de l'usage du tabac sur le taux d'ACE circulant.
Bull. Cancer (1976) 63, 649-654.

95 MILSTEIN C.

Monoclonal antibodies.
Cancer (1982) 49, 1953-1957.

96 MINTON J.P., MARTIN E.W.

The use of serial CEA determination to predict recurrence of colon cancer and when to do a second look operation.
Cancer (1978) 42, 1422-1427.

97 MINTON J.P., JAMES K.K., HURTUBISE P.E., RINKER L., JOYCE S., MARTIN E.W.

The use of serial CEA determinations to predict recurrence of carcinoma of the colon and the time for a second look operation.
Surg. Gynec. Obstet. (1978) 147, 208-210.

98 MOERTEL C.G., SCHUTT A.J., GO V.L.

CEA test for recurrent colorectal carcinoma : Inadequacy for early detection.
J.A.M.A. (1978) 239, 1065-1066.

99 MOORE T.L., KUPCHIK H.Z., MARCON N., ZAMCHEK N.

Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders.
Am. J. Dig. Dis. (1971) 16, 1-7.

100 MOORE T.L., DHAR P., ZAMCHECK N., KEELEY A., GUTTLIEB C., KUPCHIK H.Z.

Carcinoembryonic antigen in liver disease.
Gastroenterology (1972) 63, 88-95.

101 MUNJAL D., CHAWLA P.L., LOKICH J.J., ZAMCHECK N.

Carcinoembryonic antigen and phosphohexose isomerase, gamma glutamyl transpeptidase and lactate dehydrogenase levels in patients with and without liver metastases.
Cancer (1976) 37, 1800-1807.

102 MYERS R.E., SUTHERLAND D.J., MEAKIN J.W., KELLEN J.A., MALKIN D.G., MALKIN A.

Carcinoembryonic antigen in breast cancer.
Cancer (1978) 42, 1520-1526.

103 OLSSON N.O.

Valeur pronostique et évolutive du dosage radio-immunologique du CEA circulant dans les cancers de l'estomac, du colon et du rectum.
Thèse Médecine, Dijon (1978).

104 POTTER M.

Immunoglobulin-producing tumors and myeloma proteins of mice.
Physiol. Rev. (1972) 52, 631-719.

105 PUSZTASZERI G., MACH J.P.

Carcinoembryonic antigen in non-digestive cancerous and normal tissues.
Immunochemistry (1973) 10, 197-204.

106 RAVRY M., MOERTEL C.G., SCHUTT A.J., GO V.L.

Usefulness of serial serum carcinoembryonic antigen (CEA). Determination during anticancer therapy or long-term following of gastrointestinal carcinoma.
Cancer (1974) 34, 1230-1234.

107 REYNOSO G., CHU T.M., HOLYOKE D., COHEN E., NEMOTO T.

Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers.
J. Am. Med. Ass. (1972) 220, 361-365.

108 RICHART C., RUIBAL A., MONNE J., VILASECA J., GUARDIA J.

Carcinoembryonic antigen in liver disease.
Lancet (1979) 1, 447-448.

109 SCHWABER J., COHEN E.P.

Human x mouse somatic cell hybrid clone secreting immunoglobulins of both parental types.
Nature (1973) 244, 444-447.

110 SEARS H.F., HERLYN D., HERLYN M., GROTZINGER P.J.

Ex vivo perfusion of a tumor-containing colon with monoclonal antibody.
J. Surg. Res. (1981) 31, 145-150.

111 SEARS H.F., HERLYN M., DEL VILLANO B., KOPROWSKI H., STEPLEWSKI Z.

Monoclonal antibody detection of a circulating tumor-associated antigen. II. A longitudinal evaluation of patients with colorectal cancer.
J. Clin. Immunol. (1982) 2, 141-149.

112 SEARS H.F., MATTIS J., HERLYN D., HAYRY P., ATKINSON B., ERNST C., STEPLEWSKI Z., KOPROWSKI H.

Phase I clinical trial of monoclonal antibody in treatment of gastrointestinal tumours.
Lancet (1982) April 3, 762-765.

113 SIZARET P. and MARTIN F.

Carcinoembryonic antigen in extracts of pulmonary cancers.
J. Nat. Cancer Inst. (1973) 50, 807-810.

114 SKARIN A.T., DELWICHE R., ZAMCHEK N., LOKICH J.J., FREI E.

Carcinoembryonic antigen : clinical correlation with chemotherapy for metastatic gastrointestinal cancer.
Cancer (1974) 33, 1239-1245.

115 SLATER G., PAPATESTAS A.E., AUFSES A.H.

Preoperative CEA levels in colorectal carcinoma.
Arch. Surg. (1979) 114, 52-53.

116 SOROKIN J.L., SUGARBAKER P.H., ZAMCHECK N., PISICK M., KUPCHIK H.Z.

Serial CEA assays : Use in detection of recurrence following resection of colon cancer.
J.A.M.A. (1974) 228, 49-53.

117 STAAB H.J., ANDERER F.A., STUMPF E., FISCHER R.

Slope analysis of the post-operative CEA time course and its possible application as an aid in diagnosis of disease progression in gastrointestinal carcinoma.
Am. J. Surg. (1978) 136, 322-327.

118 STAAB H.J., ANDERER F.A., BRUMMENDORF T., STUMPF E., FISCHER R.

Prognostic value of pre-operative serum CEA level compared to clinical staging.
I. Colorectal carcinoma.
Br. J. Cancer (1981) 44, 652-662.

119 STEELE G., ZAMCHEK N., WILSON R.E.

Results of CEA initiated "second-look" surgery for recurrent colorectal cancer.
Am. J. Surg. (1980) 139, 544-548.

120 STEELE G., ELLENBERG S., RAMMING K., O'CONNELL M., MOERTEL C., LESSNER H., BRUCKNER H., HORTON J., SCHEIN P., ZAMCHECK N., NOVAK J., HOLYOKE C.D.

CEA monitoring among patients in multi-institutional adjuvant G.I. therapy protocols.
Ann. Surg. (1982) 196, 162-169.

121 STEPLEWSKI Z., HERLYN M., HERLYN D., CLARK. W.H.

Reactivity of monoclonal anti-melanoma antibodies with melanoma cells freshly isolated from primary and metastatic melanoma.
Eur. J. Immunol. (1979) 9, 94-96.

122 STEPLEWSKI Z.

Monoclonal antibodies to human tumor antigens.
Transplantation Proc. (1980) 12, 384-387.

123 STEPLEWSKI Z., CHANG T.H., HERLYN M., KOPROWSKY H.

Release of monoclonal antibody-defined antigens by human colorectal carcinoma and melanoma cells.
Cancer Res. (1981) 41, 2723-2727.

124 STEPLEWSKI Z., KOPROWSKI H.

Hybridomas in cancer diagnosis and traitement, 207-211.
Ed. Mitchell and Oettgen, New York (1982), Raven Press.

125 STEVENS D.P., MACKAY J.R.

Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smoker.
Lancet (1973) 2, 1238-1239.

126 SUGARBAKER P.H., BLOOMER W.D., CORBETT E.D., CHAFFEY J.T.

Carcinoembryonic antigen (CEA) : Its role as a monitor of radiation therapy for colorectal cancer.
Cancer (1978) 42, 1434-1436.

127 SVENNERHOLM L., FREDMAN P.

A procedure for the quantitative isolation of brain gangliosides.
Biochim. Biophys. Acta (1980) 617, 97-109.

128 TATARINOV Iu.S.

Content of embryo-specific alpha-globulin in the blood of human fetus, new born and adult man in primary cancer of the liver.
Vop. Med. Khim. (1965) 11, 20-24.

129 TERRY W.D., HENKART P.A., COLIGAN J.E., TODD C.W.

Carcinoembryonic antigen : characterization and clinical applications.
Transplant. Rev. (1974) 20, 100-129.

130 THOMSON D.M.P., KRUPEY J., FREEDMAN S.O.

The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen in the human digestive system.
Proc. Nat. Acad. Sci, USA (1969) 64, 161-167.

131 TSAI C.M., ZOPF D.A., YU R.K., WISTAR R.Jr, GINSBURG V.

A Waldenström macroglobulin that is both a cold agglutinin and a cryoglobulin because it binds N-acetylneuraminosyl residues.
Proc. Natl. Acad Sci, USA (1977) 74, 4591-4594.

132 U.I.C.C. : UNION INTERNATIONALE CONTRE le CANCER.

Classification des tumeurs malignes : T.N.M.
Ed. M.H. Harmer, Genève (1975).

133 U.I.C.C. : UNION INTERNATIONALE CONTRE le CANCER.

T.N.M. : principes généraux.
Ed. M.H. Harmer, Genève (1976).

134 U.I.C.C. : UNION INTERNATIONALE CONTRE le CANCER.

Classification des tumeurs malignes : T.N.M.
Ed. M.H. Harmer, Genève (1979).

135 Van NAGELL J.R., DONALDSON E.S., WOOD E.G., GOLDENBERG D.M.

The clinical significance of carcinoembryonic antigen in the plasma and tumors of patients with gynecologic malignancies.
Cancer (1978) 42, 1527-1532.

136 VINCENT R.G., CHU T.M., FERGEN T.B., OSTRANDER M.

Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung.
Cancer (1975) 36, 2069-2076.

137 WANEBO H.J., RAO B., PINSKY C.M.

Pre-operative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer.
N. Engl. J. Med. (1978) 299, 448-451.

138 WANEBO H.J., STEARNS M., SCHWARTZ M.

Use CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to selected second look procedure in patients with colorectal cancer.
Ann. Surg. (1978) 188, 681-691.

139 WILLIAMS M.A., Mc CLUER R.H.

The use of Sep-Pak C18 cartridges during the isolation of gangliosides.
J. Neurochem. (1980) 35, 266-269.

140 WOOD C.B., RATCLIFFE J.G., BURT R.W., MALCOLM A.T.H., BLUMGART L.H.

The clinical significance of the pattern of the elevated serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in recurrent colorectal cancer.
Br. J. Surg. (1980) 67, 46-48.

141 ZAMCHECK N.

Carcinoembryonic antigen : Quantitative variations in circulating levels in benign and malignant digestive tract disease.
Ed. Year book med. pub., Chicago (1974), Advances in internal medicine : vol. 19, 413-433.

142 ZAMCHEK N., DOOS W.G., PRUDENTE R., LURIE B.B., GOTTLIEB L.S.

Prognostic factors in colon carcinoma : Correlation of serum carcinoembryonic antigen level and tumor histopathology.
Human Pathol. (1975) 6, 31-45.

143 ZAMCHECK N., MARTIN E.W.

Factors controlling the circulating CEA levels in pancreatic cancer : some clinical correlations.
Cancer (1981) 47, 1620-1627.

144 ZIOLA B.R., MATIKAINEN M.T., SALMI A.

Polystyrene balls as the solid phase of a double antibody radioimmunoassay for human serum albumin.
J. Immunol. Methods (1977) 17, 309-317.

*
* *

ANNEXE

IDENTIFICATION des PATIENTS

Nom du patient	Sexe	Age	Numéro de dossier	
ALV.	F	25	HGE	83 47
ANT.	F	49	HGE	83 515
BAB.	M	58	HGE	83 373
BAR.1	M	50	HGE	83 450 bis
BAR.2	M	64	PNE	8607
BAR.3	F	90	HGE	82 445 F
BAR.4	F	48	HGE	81 784
BEL.	M	49	CHIR 1	83 A 99
BER.1	M	82	HGE	82 951
BER.2	F	46	HGE	82 42
BER.3	F	72	HGE	83 410
BIL.	M	70	HGE	83 547
BIS.	M	69	MED.INT	82 429 H
BLO.	M	58	CHIR 1	83 38
BOR.1	F	80	MED.INT	82 473 F
BOR.2	M	35	HGE	83 496
BOU.1	F	55	HGE	77 403
BOU.2	F	18	HGE	83 316
CAN.	M	55	HGE	82 762
CAR.	F	61	HGE	82 833
CHA.1	M	19	HGE	82 815
CHA.2	M	77	HGE	82 979
CHA.3	M	69	HGE	81 338
CHA.4	M	65	HGE	82 319
CHE.1	M	76	HGE	83 499
CHE.2	M	80	HGE	83 116
CHE.3	F	86	HGE	82 943
CLA.	M	53	PNE	8685
COR.	M	40	HGE	81 359

Nom du patient	Sexe	Age	Numéro de dossier
COV.	F	84	HGE 83 505
CUS.	M	82	PNE 8769
CUZ.	M	79	HGE 83 340
DAR.	M	78	PNE 8573
DEL.	M	57	HGE 82 908
DEN.	M	75	HGE 82 800
DEP.	M	57	PNE 8572
DIG.	M	73	PNE 8736
DUC.	M	37	HGE 83 259
DUT.	F	62	HGE 83 71
ESC.	F	40	HGE 83 504
EYM.	M	57	PNE 8560
FAY.	M	48	HGE 82 183
FER.	M	44	HGE 72 354 H
FLA.	F	80	HGE 83 536
GAR.	M	68	MED.INT 83 166 H
GAS.	M	57	HGE 79 730
GAY.	M	70	PNE 8678
GIR.	F	71	HGE 80 756
GRI.	M	53	HGE 83 162
GUE.	M	55	CHIR 1 83 A 94
HAR.	M	85	HGE 80 491
HUL.	M	51	HGE 82 913
JOD.	M	62	CHIR 83 A 167
LAJ.	M	59	HGE 82 899
LAN.	M	71	HGE 83 552
LAP.	F	79	HGE 83 267
LEG.	F	78	HGE 71 233 F
LEM.	M	61	HGE 82 865
LHE.	M	63	PNE 8551
LOR.	F	77	HGE 83 327
LOV.	M	65	MED.INT 83 307 H
MAI.	M	63	HGE 80 731
MAT.1	M	55	PNE 8624
MAT.2	M	25	HGE 83 56
MAZ.	F	78	HGE 83 313

Nom du patient	Sexe	Age	Numéro de dossier
MEL.	F	86	HGE 82 926
MIC.1	M	54	HGE 83 286
MIC.2	F	69	HGE 73 570 F
MOR.1	M	59	HGE 82 900
MOR.2	M	73	PNE 4283
MON.	F	74	HGE 82 915
PAS.	F	37	HGE 78 581
PAU.	F	73	HGE 83 13
PER.1	M	60	HGE 83 307
PER.2	M	64	HGE 77 291
PET.	M	75	HGE 82 888
PIE.	M	41	HGE 82 925
POU.1	M	67	HGE 78 319
POU.2	M	72	HGE 82 955
RAB.	M	71	PNE 8497
RAC.	M	77	HGE 81 917
REG.	M	76	HGE 76 109 H
RIG.	F	48	HGE 81 353
ROB.	M	62	HGE 83 177
ROG.	M	76	HGE 83 144 H
ROS.	F	25	HGE 77 396
RUS.	M	55	PNE 4670
SOI.	M	88	HGE 83 101
SOM.	F	78	HGE 83 357
SOU.	F	90	HGE 83 461
STI.	M	34	HGE 80 21
SUT.	M	69	HGE 80 969
TAC.	M	70	HGE 83 274
THI.1	M	68	HGE 83 46
THI.2	F	65	HGE 82 903
THI.3	F	54	HGE 83 199
TIS.1	M	83	HGE 83 538
TIS.2	F	74	HGE 80 455
VEN.	F	48	HGE 83 328
VIE.	F	76	HGE 81 20

Nom du patient	Sexe	Age	Numéro de dossier	
VIG.	M	57	HGE	83 253
VOI.	F.	66	HGE	83 108
YOU.	M	57	PNE	2730

*
* *

TITRE DE LA THESE :

INTERET DIAGNOSTIQUE dans les CANCERS DIGESTIFS
d'un NOUVEAU MARQUEUR TUMORAL, l'ANTIGENE CA 19.9 (N-Le^{a}-6).

COMPARAISON avec l'ANTIGENE CARCINOEMBRYONNAIRE.

AUTEUR :

Dominique CRIMET-MONTANGE

RESUME :

Pour évaluer l'intérêt diagnostique d'un nouveau marqueur tumoral, l'antigène CA 19.9 sérique, nous avons pratiqué son dosage radio-immunologique et le dosage immuno-enzymatique de l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) chez 103 patients atteints d'affections bénignes ou malignes d'origines digestives et pulmonaires et chez 20 sujets sains.

Il en ressort que :

- l'intérêt diagnostique du CA 19.9 n'est pas supérieur à celui du CEA dans la pathologie colique, les sensibilités des deux antigènes vis-à-vis des formes localisées de ces cancers étant faibles ;

- le CA 19.9 pourrait être plus sensible que le CEA pour le dépistage des cancers gastriques, mais sa spécificité paraît douteuse ;

- l'association du dosage du CA 19.9 à celui du CEA pourrait permettre une meilleure sensibilité diagnostique dans les cancers du pancréas ;

- la cirrhose éthylique est une cause importante de faux positifs dans le dosage du CA 19.9 comme dans celui du CEA ; en revanche, il est moins influencé que le CEA par la pathologie pulmonaire bénigne ou maligne.

MOTS-CLES :

Digestif (appareil), cancer, diagnostic,
antigène carcinoembryonnaire, antigène CA 19.9.